Biologische Verträglichkeit von Kunststoffen in der Medizin

Martin Kobilke

1974

AUS DER CHIRURGISCHEN KLINIK DER UNIVERSITÄT ERLANGEN-NÜRNBERG

Direktor : Prof. Dr. med. G.Hegemann

Biologische Verträglichkeit von Kunststoffen in der Medizin

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen - Nürnberg

vorgelegt von

Martin Kobilke

aus

Bayreuth

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät der

Universität Erlangen-Nürnberg

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan: Prof. Dr. L. Demling

Referent: Prof. Dr. H. Dittrich
Korreferent: Prof. Dr. G. Hegemann

Tag der mündlichen Prüfung: 13. August 1974

DISSERTATIONS- UND FOTODRUCK FRANK oHG
8 München 2, Gabelsbergerstraße 15, Tel. 2 8 0 9 0 9 0

Meinen lieben Eltern gewidmet

INHALTSVERZEICHNIS

1. Einleitung

2. Anforderung an Kunststoffe für medizinische Verwendung

3. Testgrundlage und -Methodik

4. Zusammenstellung der geprüften Kunststoffe

5. Testergebnisse

6. Allgemeines über Kunststoffe

7. Besprechung der Testergebnisse an Hand der einzelnen Kunststoffgrundmaterialien

8. Zusammenfassung

9. Literatur

GLIEDERUNG

1. Einleitung

2. Anforderung an Kunststoffe für medizinische Verwendung

2.1. Allgemeine Anforderungen

2.2. Gesetzliche Vorschriften in der Schweiz

3. Testgrundlage und -Methodik

3.1. Aussagekraft und Berechtigung des Fischtestes

3.2. Fischtest

3.2.1. Herstellung des Autoklavates

3.2.2. Versuchstier Goldplötze

3.2.3. Zusammensetzung des Leitungswassers

3.2.4. Verlauf des Testes

3.2.5. Eintrittszeit - Todeszeit

3.2.6. Testergebnis positiv - negativ

3.2.7. Herstellung der Verdünnungsreihe

3.2.8. Toxizitätsfaktor

3.3. Bewertung des Fischverhaltens

4. Zusammenstellung der geprüften Kunststoffe

4.1. Kunststoffe für kurzzeitigen Kontakt

4.1.1. Behälter für Pharmaka

4.1.2. Kurzzeitiger Kontakt mit Gewebe

4.1.2.1. Handschuhe

4.1.2.2. Katheter

4.1.2.3. Drains

4.1.2.4. Tuben

4.1.3. Blutperfusionsschläuche und - Behälter

4.1.3.1. Oxygenatoren

4.1.3.2. Schläuche an Herzlungenmaschine

4.1.3.3. Blutfilter

4.1.3.4. Schläuche aus Anaesthesie

4.1.3.5. Infusionskanüle
4.2. Kunststoffe zur Implantation
4.2.1. Nahtmaterial
4.2.2. Gefäßprothesen
4.2.3. Schrittmacher
4.3. Kunststoff als Lebensmittelverpackung
4.3.1. Milchtüte
5. Testergebnisse
5.1. Testergebnis : biologisch verträglich
5.2. Testergebnis : teilweise verträglich, teilweise unverträglich
5.3. Testergebnis: biologisch unverträglich
5.4. Zusammenfassende graphische Darstellung der toxischen Artikel
6. Allgemeines über Kunststoffe
6.1. Sterilisation
6.2. Herstellung und Zuschlagstoffe
6.3. Toxikologie der Grund- und Zuschlagstoffe
7. Besprechung der Testergebnisse an Hand der einzelnen Kunststoffgrundmaterialien
7.1. Aufführen der Kunststoffe
7.1.1. Polyäthylen
7.1.2. Polypropylen
7.1.3. Polyvinylchlorid
7.1.4. Silikonkautschuk
7.1.5. Kautschuk, Latex
7.1.6. Nahtmaterial
7.1.7. Teflon, Dacron
7.1.8. Epoxyharze
7.1.9. Artikel ohne Zuordnung zu einem Kunststoffgrundmaterial
7.2. Zusammenfassende Beurteilung der einzelnen Kunststoffe
8. Zusammenfassung
9. Literatur

1. Einleitung

Die Kunststoffindustrie bietet heute eine Vielzahl von Kunststoffen an, die in der Medizin Verwendung finden. Die Deklaration von seiten der Firmen über die biologische Verträglichkeit der Kunststoffe fehlt jedoch oft, ist unzureichend oder sogar falsch. Z. B. wurde ein Latex-Operationshandschuh in einem Angebot der Firma ARTEFACTOS DE BORRACHA LTDA., Bahia-Brasilien, mit den Worten " ein Handschuh absoluter Spitzenqualität " und " Qualitätsschwankungen ausgeschlossen " angepriesen, der aber unter den getesteten 52 Artikeln sich als biologisch absolut unverträglich erwies. Die vorliegende Arbeit, in der die gebräuchlichsten Kunststoffe aus Chirurgie, Anaesthesie und Urologie auf ihre biologische Verträglichkeit getestet wurden, soll mit dazu beitragen, bei der Beschaffung und Verwendung von Kunststoffen nicht auf die marktwirtschaftlich und gewinnbringend ausgerichteten Werbesprüche angewiesen zu sein. Vielmehr soll sie helfen, bei Gebrauch und Kauf jene Artikel auszuschließen, die durch ihre Toxizität im biologischen Testversuch eine schadlose Anwendung nicht garantieren.

2. Anforderungen an Kunststoffe für medizinische Verwendung

2.1. Allgemeine Anforderungen

In der Lebensmittelindustrie, auf dem pharmazeutischen Sektor und in der Medizin haben sich die Kunststoffe heute eine unersetzbare Position geschaffen. Während früher Glas als Behältermaterial diente, hat sich an dessen Stelle der Kunststoff geschoben mit seinen unbestrittenen Vorteilen wie Unzerbrechlichkeit, geringes Gewicht, preisgünstige Herstellung und einfache, sterile Verpackung. Transparenz und Hydrophobie sind zwei Eigenschaften, die ihn weiterhin auszeichnen. Die Verwendungsmöglichkeiten in der Medizin sind sehr komplex. Kunststoffe werden implantiert oder kommen äußerlich mit dem Organismus in Berührung, sie dienen z.B. als Behältnis für Infusionslösungen und Injektabilien, Stoffe, die ihrerseits in unmittelbaren Kontakt mit dem menschlichen Organismus gelangen. Grundsätzlich muß von einem solchen Kunststoff verlangt werden, unabhängig von der Länge des Kontaktes, daß er auf seine Umgebung keinen verändernden Einfluß ausübt. Dabei muß berücksichtigt werden, daß äußere Einflüsse wie Schwankungen der Tempera-

tur und Luftfeuchtigkeit eine Wechselwirkung zwischen dem Kunststoff und dem Gewebe (oder dem Arzneimittel) begünstigen können.
Welche Bestimmungen hat der Gesetzgeber vorgesehen, um den Menschen vor schädigendem Einfluß zu schützen, der durch Einwirkung von Kunststoffen hervorgerufen werden kann ? Daß sich Intoxikationen des Organismus mit letalem Ausgang, wie es durch barfüßiges Tragen von Kinderplastikschuhen vorgekommen sein soll, nicht wiederholen dürfen, muß unser größtes Anliegen sein !

2.2. Gesetzliche Vorschriften in Deutschland

Auf der Suche nach gesetzlichen Bestimmungen wurde zuerst das Deutsche Arzneibuch herangezogen.In DAB 7, 1. Teil, findet man bei " Allgemeine Bestimmungen und Erläuterungen ", Ziff. 12, unter dem Stichwort " Aufbewahrung " einen Satz, der ganz allgemein die Schadlosigkeit von Behältern garantieren soll : " Arzneimittel müssen so aufbewahrt werden, daß sie gegen Substanzverlust sowie Beeinträchtigung der Reinheit und der Wirksamkeit geschützt sind. Behälter, die zur Aufbewahrung von Arzneimitteln dienen, einschließlich der Verschlüsse, müssen so beschaffen sein, daß sie den Inhalt nicht verändern können ". Im Kommentar dazu : " Die Aufbewahrungsvorschriften des DAB 7 sind einerseits unmißverständlich und lassen andererseits der Entwicklung Spielraum ". Herstellungsvorschriften oder Prüfungsvorschriften der Behälter, die heute hauptsächlich aus Kunststoff bestehen, fehlen dabei vollkommen. Forscht man weiter nach gesetzlichen Regelungen, so stößt man auf das Lebensmittelgesetz, das doch gewisse Hinweise auf Herstellungsmaterialien enthält. Eine Veröffentlichung von F. Bär aus dem Gesundheitsamt Berlin, " Gesundheitliche Fragen bei der Verwendung von Kunststoffen in der Medizin und im Rahmen des Lebensmittelgesetzes " (5), hält sich auch an das LMG als rechtliche Grundlage.
Im § 4 b Nr. 5 des neuen LMG der BRD heißt es : " Es ist verboten, Bedarfsgegenstände im Sinne des § 2 Nr. 1 oder Kühlmittel so zu verwenden, daß von ihnen fremde Stoffe auf Lebensmittel oder ihre Oberfläche übergehen, ausgenommen gesundheitlich, geruchlich oder geschmacklich unbedenkliche Anteile, die technisch unvermeidbar sind ". § 2 Nr. 1 und 2 lautet : Bedarfsgegenstände sind :

" 1. Eß-, Trink-, Kochgeschirr und andere Gegenstände, die dazu bestimmt sind, bei der Gewinnung, Herstellung, Zubereitung, Abmessung, Auswägung, Verpackung, Aufbewahrung, Beförderung oder dem Genusse von Lebensmitteln verwendet zu werden und dabei mit diesen in Berührung zu kommen ;

2. Mittel zur Reinigung, Pflege, Färbung oder Verschönerung der Haut, des Haares, der Nägel oder der Mundhöhle".

§ 4 b Nr. 5 soll heißen, daß aus dem Kunststoff grundsätzlich keine Stoffe an die Lebensmittel abgegeben werden dürfen. Ist dies technisch aber unvermeidbar, dürfen die übertretenden Stoffe nur in einer solchen geringen Menge vorhanden sein, die gesundheitlich keine Gefährdung darstellt.

Für die Bearbeitung aller für die Beurteilung von Kunststoffen bedeutsamen Fragen im Rahmen des Lebensmittelgesetzes hat der Präsident des Bundesgesundheitsamtes im Jahre 1957 eine besondere Kommission einberufen, die " Kommission für die gesundheitliche Beurteilung von Kunststoffen im Rahmen des LMG ". Sie beschäftigt sich mit der Ausarbeitung und Prüfung von Beurteilungsgrundlagen auf diesem Gebiet. Die Arbeitsergebnisse werden in Form von Empfehlungen für die Herstellung und Verarbeitung von Kunststoffen laufend im Bundesgesundheitsblatt veröffentlicht. Darin werden auch die Hilfsstoffe des Fertigproduktes angeführt. In einer langen Liste werden die Kunststoffe abgehandelt und als unbedenklich in der Medizin empfohlen. Was die Weichmacher im Kunststoff betrifft, so ist " die Verwendung .... unerwünscht, sofern die Gefahr besteht, daß sie auf die Lebensmittel übergehen ". Es würde den Rahmen dieser Arbeit sprengen, wollte man den Wortlaut dieser Veröffentlichungen wiedergeben. Es wird hier eine Beschränkung auf die Kunststoffe vorgenommen, die in den Jahren 1958 bis 1964 besprochen wurden. Es sind dies u.a. : weichmacherfreies PVC, weichmacherfreie Mischpolymerisate des Vinylchlorides, Polyaethylen, Polyvinylidenchlorid - Dispersions - Mischpolymerisate, Polystyrol, Polypropylen, Polyamide, Polykarbonat, Polyesterharze (ungesättigt), Siliconharze, Silicongummi, Polyvinylaether, Polyterephthalsäureaethandiolester, Natur- und Synthesekautschuk (Festkautschuk).

Sodann wurden vom " Fachnormenausschuß Kunststoffe " einige DIN-Vorschriften ausgearbeitet und veröffentlicht.

Rechtsgültige Regelungen zur Feststellung der schädigenden Extraktivstoffe und biologische Teste zu demselben Zweck sind nicht enthalten (18).

2.2.1. Stellungnahme

Damit ist aber noch nicht die Gewähr gegeben, daß diese Empfehlungen und Forderungen bei der Herstellung tatsächlich berücksichtigt werden, auch bei ausländischen Produkten. Bei den Kunststoffen, die in dem vorliegenden Fischtest sich durch Unverträglichkeit hervorhoben, kann nun das Vorhandensein von Toxizität in der Möglichkeit bestehen, daß

1.) die soeben erwähnten gesetzlichen Empfehlungen nicht eingehalten wurden oder
2.) die Prüfmethoden auf Extraktivstoffe, die inzwischen mehrfach vorgeschlagen wurden, ungenügend sind.

Gerade im Fischtest kommt es auf diese Extraktivstoffe besonders an. Es ist also festzustellen, daß eine rechtsgültige Regelung im Rahmen des Lebensmittelgesetzes über Kunststoffe zur Verpackung von Arzneimitteln, zur Aufbewahrung von Blutkonserven, für Implantate, zur allgemeinen Anwendung für den menschlichen Organismus fehlt.

2.3. Gesetzliche Vorschriften in der Schweiz

In der Schweiz soll es detaillierte Prüfungsvorschriften geben, die für sämtliche Kunststoffe für den pharmazeutischen Gebrauch als Behältermaterial gelten (3). Diese Bestimmungen wurden im Schosse der Eidg. Pharmakopoekommission ausgearbeitet und fanden schon im Jahre 1958 ihren vorläufigen Niederschlag. Die Prüfungsvorschriften sind:

1.) Die Behälter müssen ungefärbt und durchscheinend sein.
2.) Die Behälter dürfen der Lösung keine Arznei- oder Hilfsstoffe entziehen.
3.) Der Verbrennungsrückstand von 1,0 g Kunststoff darf höchstens 1 mg betragen.
4.) Der Verbrennungsrückstand wird auf Schwermetalle untersucht, was nach extra angegebenen Vorschriften geschieht.
5.) Extraktivstoffe: Die Behälter dürfen keine Extraktivstoffe an die Arzneimittellösung abgeben. Hierzu wird folgende Prüfung durchgeführt: 300 cm^2 unbeschriftete Teile eines Behälters bzw. die Kunststoffläche werden in etwa 3 cm^2

große Stücke zerschnitten. Diese Schnitzel werden in einem Kolben aus alkaliarmen Glas zweimal mit je 100 ml Wasser gründlich gespült. Die so gereinigten Schnitzel werden hierauf in einem Erlenmeyerkolben aus alkaliarmen Glas von 500 ml Inhalt mit 200 ml Wasser versetzt und mit einem mit Gaze umhüllten Pfropfen aus nicht entfetteter Watte verschlossen. Anschließend wird während 30 Min. bei 110 ° C (Autoklav) sterilisiert. In gleicher Weise wird eine Blindprobe angesetzt. Die Prüfung des wäßrigen Auszuges geschieht in folgender Weise :

a) Sinnenprüfung : Der unter Ziff. 5 gewonnene, abgegossene und erkaltete wäßrige Auszug muß farblos, geruch- und geschmacklos sein. Die Schnitzel dürfen nach dieser Behandlung nicht zusammengeschmolzen und höchstens leicht verklebt sein.

b) Schaumprobe : 5 ml des wäßrigen Auszuges werden in einem Reagenzglas 3 Min. lang kräftig geschüttelt. Nach spätestens 2 Min. muß der Schaum völlig zusammengefallen sein.

Das Autoklavat wird ferner in den Punkten c) bis i) untersucht auf : pH -Wert, Ammonium, Chlorid, Sulfat, Schwermetalle, reduzierende Substanzen, Verdampfungsrückstand.

Die Ziff. 6 - 8 geben Prüfungsvorschriften an betreffend Dampfdurchlässigkeit, Durchlässigkeit für Mikroorganismen, Sterilität, Pyrogenfreiheit und Toxizität.

Diese Schweizer Bestimmungen bilden die Grundlage des Fischtestes, der ja in der Schweiz von Herrn Berchtold ausgearbeitet wurde.

3. Testgrundlage und -Methodik

3.1. Aussagekraft und Berechtigung des Fischtestes

Grundsätzlich gibt es zwei Methoden, die Eignung von Kunststoffen für medizinische Verwendung zu prüfen : den chemischen und den biologischen Test. Die chemischen Anforderungen, denen nach Schweizer Bestimmungen der Kunststoff genügen muß, sind in Punkt 2 ausgeführt.

Allerdings kann - wie es von Thomas, Lagrange und Millet beschrieben ist - vom

theoretischen Standpunkt aus gesehen ins Feld geführt werden, daß, auch wenn die oben erwähnten Prüfungen konform ausfallen, trotzdem ganz geringe Mengen hochtoxischer Extraktivstoffe in der Lösung vorhanden sein könnten (3).
Diese Kritik wurde von Herrn Mühlemann zum Anlaß genommen, dieses Problem an Hand zusätzlicher Prüfungsmethoden, nämlich einem von Herrn Berchtold ausgearbeiteten Fischtest , einem Hämolysetest, angeregt durch B. Braun und H. J. Kümmell und einem cytotoxischen Test, von Frl. Bertschmann entwickelt, zu überprüfen, inwieweit diese Kritik berechtigt ist oder nicht. Das Ergebnis machte deutlich, daß praktisch alle Kunststoffe, die der chemischen Prüfung in irgendeinem Punkt nicht standhielten, bei der biologischen Prüfung Anlaß zur Beanstandung gaben. Andererseits zeigte es sich, daß bei den Kunststoffen, die biologisch unbedenklich waren, auch die chemische Prüfung in allen wesentlichen Punkten konform ausfiel.
Herr Mühlemann schreibt, daß also die von ihm und seinen Mitarbeitern vorgeschlagene Prüfungsvorschrift für Arzneibuchzwecke absolut zweckentsprechend sei und sich auch schon gut bewährt habe. Es gelänge mit jener Vorschrift, ungeeignete Kunststoffe für pharmazeutische Zwecke mit Sicherheit auszuschließen (3).

3.2. Fischtest

3.2.1. Herstellung des Autoklavates

Bei der Herstellung des oben erwähnten Autoklavates wurde die Zubereitung desselben insoweit abgewandelt, daß die Erhitzung nicht im Autoklaven bei 110° C vorgenommen wurde, sondern, daß das Wasser die vorgeschriebenen 30 Min. auf einer Elektroheizspule mit den 300 cm^2 Kunststoff erwärmt wurde. Es handelt sich bei diesem wäßrigen Auszug an sich nicht um ein eigentliches Autoklavat, da ja kein Autoklav verwendet wurde. Aus rein didaktischen Gründen möchte ich aber dieses Wort beibehalten.
Die Herstellung sah im einzelnen so aus :
300 cm^2 des Kunststoffes wurden in ca. 3 cm^2 große Stücke zerschnitten. Bei Nahtmaterial wurden je 60 m Faden unzerkleinert genommen. In den meisten Fällen genügte zur Zerkleinerung der Kunststoffe eine Schere. Bei härteren Kunststoffarten

wurde eine Metallsäge verwendet (z.B. bei Temptrol-Oxygenator, bei implantierbaren Herzschrittmachern). Die Schnitzel wurden zweimal mit je 100 ml Leitungswasser in einem 200 ml - Becherglas aus alkaliarmen Material gründlich gespült. Die so gereinigten Schnitzel wurden in Erlenmeyerkolben aus alkaliarmen Glas von 500 ml Inhalt gegeben und mit 200 ml Leitungswasser versetzt. Verschlossen wurde der Kolben mit von Gaze umhüllten Wattepfropfen. Anschließend wurde 30 Min. lang auf einer Elektroheizspule, die den Erlenmeyerkolben von unten gleichmäßig mit Wärme umgab , erhitzt. Während der 30 Min. verdunsteten ca. 30 - 40 ml, was kontinuierlich ausgeglichen wurde durch Aufschütten neuen Wassers, so daß Ausgangs- und Endmenge jeweils 200 ml waren. Der Kunststoff war während dieser Zeit 20 - 25 Min. einer Wassertemperatur von knapp 100 ° C ausgesetzt. In den anfänglichen 5 - 10 Min. mußte das Leitungswasser erst auf die Siedetemperatur erwärmt werden. Der so gewonnene wäßrige Auszug wurde auf 20 ° C abgekühlt. Dies geschah durch Eintauchen in ein Kaltwasserbecken.

3.2.2. Versuchstier Goldplötze

Für das Testverfahren wurden Goldplötzen verwendet. Die Goldplötze ist ein enger Verwandter der Elritze (Phoxinus laevis) und aus der Kreuzung mit Plötzen (Rutilus rutilus) hervorgegangen. Sie ist ein Weißfisch mit waagerechter Mundspalte, abgerundeter Bauchkante und einreihigen Schlundzähnen. Die Iris ist nicht rot. Herr Mühlemann schlug für den Test Elritzen vor, die jedoch zu dieser Jahreszeit (Januar bis April) nicht zu erhalten waren. Goldplötzen und Elritzen sind aber sehr ähnliche Tiere. Sie gehören beide der gleichen Familie der Karpfenartigen (Cyprinoidei) an, sind Kaltwasserfische und in ihrer Empfindlichkeit gegenüber äußeren Einflüssen nahezu gleich. Beide Fische zeigen Bedingungen, die für Experimente sehr gut geeignet sind. Sie sind preiswert und tolerieren Temperaturen in der Regel zwischen 10 ° und 24 ° C (2). Die Exemplare, die bei den Experimenten Verwendung fanden, hatten eine Länge von 5 - 7 cm. Ihr Alter lag zwischen 3 und 5 Monaten. Um Zwischenfälle zu vermeiden, die auf die Übersiedlung und das neue Milieu zurückzuführen wären, wurden die Tiere 8 Tage in Aquarien belassen, die 2 l fassten. Die Ernährung war reichlich und bestand aus der täglichen Gabe von gertrockneten Wasserflöhen. Um einen gleichmäßigen Sauerstoffgehalt zu gewähr-

leisten, wurde mit einer Elektropumpe fortwährend Luft durch das Wasser des Aquariums geblasen. Die Wassertemperatur wurde durch die gleichmäßige Zimmertemperatur konstant bei 20 ° C gehalten. Dies ist für den Versuch wichtig, da mit steigender Temperatur Vergiftungserscheinungen bzw. der Tod des Fisches eher eintreten. Umgekehrt gilt, daß durch absinkende Temperaturen der Tod des Fisches später oder gar nicht auftritt (1).

3.2.3. Zusammensetzung des Leitungswassers

Die Reinheit des verwendeten Wassers spielt natürlich eine entscheidende Rolle. Intoxikationserscheinungen könnten fälschlich einem Kunststoff angelastet werden, wenn das Wasser gewissen Reinheitsanforderungen nicht genügt. Um solche Fälle auszuschalten, lief während der Versuche immer ein sogenannter Leerwert mit, wobei jeweils 1 Fisch in reinem Leitungswasser schwamm. Kein Fisch zeigte dabei in irgendeiner Weise verändertes Verhalten. Nach Beendigung aller Versuche lebten die Fische monatelang in Leitungswasser weiter.
Die Zusammensetzung des Leitungswassers wird im Stadtgebiet Erlangen monatlich untersucht. Auf Anfrage bei den Erlanger Stadtwerken AG wurde die Analyse der Trinkwasseruntersuchung, bezogen auf März 1973, mitgeteilt. Die Unterschiede zwischen den Minimal- und Maximalwerten sind jahreszeitlich und dadurch bedingt, daß von mehreren Wasserwerken mit unterschiedlicher Wasserzusammensetzung in das Stadtwerk eingespeist wird.

Aussehen	klar			
Geruch	keiner			
Temperatur	°C	6	-	14
Leitfähigkeit	uS/cm	380	-	480
Trockenrückstand	mg/l	200	-	350
Glührückstand	"	100	-	250
aktives Chlor	"	0	-	0,25
Chlorid- Ionen	"	7	-	30
Ammonium- Ionen	"		0,0	
Nitrit- Ionen	"		0,0	
Nitrat- Ionen	"	1	-	25
Sulfat- Ionen	"	10	-	38
Sauerstoff	"	8	-	10

aggressive CO_2	mg/l	0,0		
Eisen	"	0,05		
Mangan	"	0,03		
Kupfer	"	0,00		
Silikate SiO_2	"	8	-	10
Phosphate P_2O_5	"	0,1	-	0,3
$KMnO_4$ - Verbrauch	"	2	-	3
Gesamthärte	°d.H.	10	-	14
Calziumhärte	"	6	-	9
Magnesiumhärte	"	4	-	5
Karbonathärte	"	7	-	12
m - Alkalität		2,5	-	4,3
pH - Wert		7,2	-	7,9

Für die freundliche Übersendung der Trinkwasseranalyse gebührt Herrn Dr. Wosahlo von den Erlanger Stadtwerken AG besonderer Dank.

3.2.4. Verlauf des Testes

In einer Testanlage, die einen sicheren Sauerstoffgehalt und gleichmäßige Temperatur der Testflüssigkeit bei 20° C gewährleistete, verlief die Prüfung wie folgt :

200 ml des unverdünnten oder verdünnten Autoklavates wurden in 400 ml -Gläser aus alkaliarmen Material geschüttet, in die über die Elektropumpe mit 6 hintereinandergeschalteten Anschlüssen ein gleichmäßiger Strom an Luft durch feine Kanülen in die 6 Testgläser eingebracht wurde. Nach einer Durchlüftungszeit von 10 Min. wurden die Fische in die Testflüssigkeit bei 20° eingesetzt. In jedes einzelne Glas wurde nur 1 Fisch gegeben, um Verwechslungen zu vermeiden, da die Fische nur sehr schwer voneinander zu unterscheiden waren. Das Verhalten der Fische wurde kontrolliert und notiert nach 5,10, 15 und 30 Min., sowie nach 1,2,6,12 und 24 Stunden. Um falsche Resultate möglichst zu vermeiden, wurde jeder Versuch mit 3 Fischen durchgeführt. Bei jeder Testserie wurde ein Leerwert mitgeführt, bestehend aus 200 ml Leitungswasser, das 30 Min. lang erhitzt wurde.

3.2.5 Eintrittszeit - Todeszeit

Nach folgenden beiden Gesichtspunkten wurde das Verhalten der Fische notiert:

1.) Eintrittszeit = Zeit vom Beginn der Gifteinwirkung, also vom Einbringen in die Flüssigkeit, bis zum Auftreten der ersten Störungen bei wenigstens 1 Fisch.

2.) Todeszeit = Zeit vom ersten Berühren der Flüssigkeit bis zum Tod des Lebewesens.

In der Testflüssigkeit wurde ein Fisch jeweils 24 Stunden belassen. Anschließend wurde das Autoklavat durch Leitungswasser ersetzt (20 ° C) und die Goldplötzen wurden für weitere 24 Stunden unter sonst gleichen Bedingungen belassen.

3.2.6. Testergebnis positiv - negativ

Das Ergebnis des Testes galt als negativ, wenn keine Vergiftungserscheinungen innerhalb von 24 Stunden auftraten und wenn die Fische auch die nächsten 24 Stunden keine Symptome zeigten.
Erwies sich der Testausgang eines zu prüfenden Materials jedoch als positiv, d.h. starb entweder der Fisch innerhalb der angegebenen 48 Stunden oder zeigte leichtere Intoxikationserscheinungen, dann wurde eine Verdünnungsreihe der Testflüssigkeit mit Leitungswasser angelegt. Dabei wurde zunächst im Verhältnis 1 : 1 gemischt, dann 1 : 2, 1 : 3 usw., bis die Grenze zur Toxizität feststand.

3.2.7. Herstellung der Verdünnungsreihe

Es wurde zu den 200 ml Autoklavat 200 ml Wasser gegeben, gemischt und so viel abgeschüttet, daß wieder 200 ml Testflüssigkeit übrigblieben : 1 : 1.
Um die Verdünnung von 1 : 2 zu erhalten, wurden nun 100 ml der ersten Verdünnung beigegeben, gemischt und entsprechend abgegossen. Das Mischrezept war also : zur vorhandenen Mischungsflüssigkeit, die immer 200 ml betrug, jeweils die nächst angegebene Wassermenge schütten, mischen und von der so entstandenen Mischung wieder so viel abgießen, bis 200 ml übrigblieben :

1.) 200 ml = 1 : 1
2.) 100 ml = 1 : 2
3.) 66 ml = 1 : 3

4.) 50 ml = 1 : 4
5.) 40 ml = 1 : 5 usw.

3.2.8. Toxizitätsfaktor

Das Mischungsverhältnis, das gerade eben verträglich war, wurde als Toxizitätsfaktor (TF) postuliert. Hatte ein Kunststoff einen TF 1 : 22, dann bedeutete das, daß erst bei einer Verdünnung von 1 Teil Autoklavat und 22 Teilen Wasser der Test als biologisch verträglich zu bezeichnen war. Der TF 1 : 0 sagt aus, daß das Autoklavat ohne Verdünnung bereits anstandslos vertragen wurde. Die zweite Ziffer gibt immer die Zahl der Verdünnungen an, die nötig waren, um die Fische symptomlos überleben zu lassen.
Total kamen über 200 Versuchsfischchen zur Verwendung.

3.3. Bewertung des Fischverhaltens

Von den getesteten 52 Artikeln traten bei 24 Vergiftungserscheinungen auf, die schließlich auch zum Tode führten. Das Verhalten der Fische vom Beginn der Giftwirkung bis zum Todeskampf war ganz charakteristisch. Es begann mit aufgeregtem Umherschwimmen, Kreise ziehen und mehrmals pro Minute nach Luft schnappen. Das Herausschnellen aus dem Wasser und Aufsuchen des O_2-spendenden Sprudels waren schon stärkere Symptome. Verlagerung des Schwerpunktes in Richtung des Kopfes über 45 ° (siehe Bild 1), Taumeln und seitliche Schwankungen waren die nächsten Stufen der Vergiftung. Bevor dann schließlich der Tod eintrat, kam es noch zu Liegen in Seitenlage (siehe Bild 2) und totalen Drehungen (360 °) um die Sagittalachse (siehe Bild 3). Bei allen Fischen, die in ein Autoklavat mit TF = größer als 1 : 0 gesetzt wurden, waren diese Stadien mehr oder weniger stark ausgeprägt. Einige Tiere zeigten eine Verfärbung des Rückenteiles von der normalen silbrig-grauen zu einer dunkelgrünen bis schwarzen Farbe.

Die oft sehr schnelle Einwirkung der Extraktivstoffe - Torkelbewegungen bereits nach wenigen Minuten - läßt darauf schließen, daß diese Stoffe in das Fermentgeschehen der Fische eingreifen.

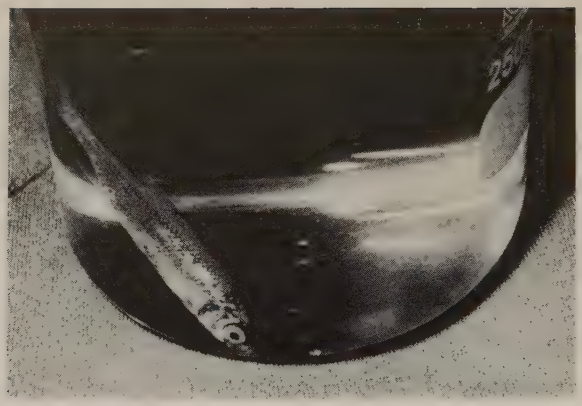


Bild 1 : Verlagerung des Schwerpunktes

Bild 2 : Seitenlage

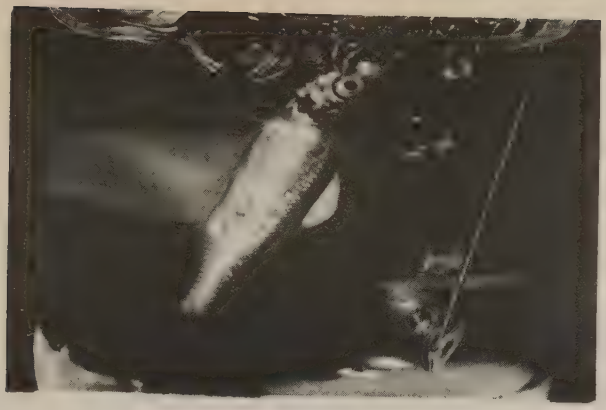


Bild 3 : Totale Drehung

4. Zusammenstellung der geprüften Kunststoffe

4.1. Kunststoffe für kurzzeitigen Kontakt

4.1.1. Behälter für Pharmaka

Einmalinjektionsspritze, BRAUN, Melsungen

hergest. aus Polypropylen

i.v. -Kanüle Medicut, SHERWOOD, USA

Material unbekannt

4.1.2. Kurzzeitiger Kontakt mit Gewebe

4.1.2.1. Handschuhe

Untersuchungshandschuh Triflex, TRAVENOL, USA

hergest. aus PVC

Operationshandschuh franklin, MEDIMEX, Hamburg

hergestellt aus Latex

Operationshandschuh Rex, BRD

hergestellt aus Latex

Operationshandschuh Regent Dispo, LONDON RUBBER Co.

hergestellt aus Latex

Operationshandschuh Semperit, SEMPERIT, Österreich

hergestellt aus Naturlatex [1] (mit Ammoniak konserviert)

[1] Mischungszusatzstoffe: Schwefel, Zinkoxid, Zinkdithiocarbonate, Phenolische Altersungsschutzmittel, Ozonschutzwachs, Ammoniak, Kaliumhydroxid, Ammoniumsalze von Fettsäure, Kondensationsprodukte aus naphthalinsulfosaurem Natrium u. Formaldehyd, nichtionogene Emulgatoren.
Handschuhpuder : biolog. resorbierbarer Puder nach den Arzneibüchern aus verätherter Maisstärke.

Operationshandschuh, BRAUN, Melsungen

hergestellt aus Latex

Operationshandschuh Mucambo, ARTEFACTOS DE BORRACHA MUCAMBO, Brasilien

hergestellt aus Reingummi - Latex

4.1.2.2. Katheter

Ballonkatheter Rüsch -Gold, RÜSCH, Rommelshausen

hergestellt aus Kautschuk mit Silikon

Blasenkatheter Rüschelit, RÜSCH , Rommelshausen

hergestellt aus PVC

Nabelvenenkatheter, PHARMASEAL, USA

Material unbekannt bei Versuchsbeginn, nach Rückfrage : PVC

Ureterkatheter Eru, RÜSCH, Rommelshausen

hergestellt aus PVC

Blasenkatheter Mercier, RÜSCH, Rommelshausen

hergestellt aus mineralisiertem Festkautschuk

Venae Sectio Katheter, BARD, England

hergestellt aus Clearex Tubing (reines PVC)

4.1.2.3. Drains

Redon - Dauerdrain, MEDIC , Hamburg

hergestellt aus Weich - PVC [1)]

Redovac - Dauerdrain, SAARMED, Saarbrücken

hergestellt aus sog. RAU-PVC

Redovac - Dauerdrain, STERIMED, Saarbrücken

hergestellt aus sog. RAU- PVC

[1)] nicht darin enthalten : Schwermetalloxyde wie Bleioxyd, Zinkoxyd, Zinnoxyd, Kupferoxyd. Als Phthalate wurden Paraffine verwendet (Firmenangabe).

4.1.2.4. Tuben

Guedelscher Rachentubus, RÜSCH, Rommelshausen
hergestellt aus mineralisiertem Festkautschuk
Jackson-Rees Endotrachealtubus, PORTEX, England
hergestellt aus PVC [1)]
Endotrachealtubus (Ballonmanschette, Metallspirale)
RÜSCH, Rommelshausen
hergestellt aus Natur-Latex
Rügheimer-Trachealkanüle Tracheoflex, RÜSCH, Rommelshausen
hergestellt aus PVC
Endotrachealtubus Magill, RÜSCH, Rommelshausen
hergestellt aus mineralisiertem Festkautschuk

4.1.3. Blutperfusionsschläuche und -Behälter

4.1.3.1. Oxygenatoren

Disposable total body perfusion oxygenator Miniprime 6LF
gebraucht, TRAVENOL, USA
hergestellt aus Silikonkautschuk
Disposable total body perfusion oxygenator Miniprime 3 LF
neu, TRAVENOL, USA
hergestellt aus Silikonkautschuk
Oxygenator Polystan, KYVSGAARD, Kopenhagen
neu und gebraucht
hergestellt aus PVC, Polyäthylen, Polypropylen, Polyamid
Temptrol-Oxygenator, BENTLEY, USA
Material unbekannt
Heat Exchanger, TRAVENOL, USA
hergestellt aus Silikonkautschuk mit Edelmetall V4A

[1)] Zusatzstoffe : Weichmacher, Stabilisatoren, Schmiermittel. Farbstoffe, Bariumsulfat (Firmenangabe).

Membran-Oxygenator, EDWARDS, USA
hergestellt aus Silikonkautschuk (Membranen)
Polykarbonat (Manifolds)

4.1.3.2. Schläuche an Herzlungenmaschine

6LF Pump set 5 MO 389 i.D. 9,6 mm,TRAVENOL,USA
hergestellt aus PVC
Sterile PVC plastic tubing 5 MO 387 i.D. 9,5 mm ,TRAVENOL
hergestellt aus PVC
3LF Pump set tubing 5 MO 385 i.D. 6,5 mm,TRAVENOL, USA
hergestellt aus PVC
Pumpenschlauch Latex, RÜSCH, Rommelshausen
hergestellt aus Natur-Latex

4.1.3.3. Blutfilter

Ultipor, PALL, USA
neu und gebraucht
Material unbekannt

4.1.3.4. Schläuche aus Anaesthesie

Verbindungsschlauch CH 18, Länge 110 cm
hergestellt aus Polyäthylen
Schlauch , 10 m, INTRAMEDIC
hergestellt aus Polyäthylen
Schläuche , Meterware, i.D. 4 mm, i.D. 2,8 mm, i.D. 3 mm
hergestellt aus Polyäthylen

4.1.3.5. Infusionskanüle

Braunüle, BRAUN, Melsungen
hergestellt aus Niederdruckpolyäthylen

4.2. Kunststoffe zur Implantation

4.2.1. Nahtmaterial

Dexon, BRAUN, Melsungen
hergestellt aus Polyglykolsäure
Mersilene Sutupak, ETHICON, Hamburg
hergestellt aus Äthylenglycol u. Dimethylterephthalat
(Polyester)
Catgut chromic, ETHICON und PFRIMMER, Hamburg
und Erlangen
hergestellt aus Collagen (Schafsdarm, Rinderdarm) und
Chromverbindung ($Cr_2 0_3$)
Catgut plain, ETHICON, Hamburg
hergestellt aus Collagen (Schafsdarm, Rinderdarm),
keine Fremdkörper
Leinenzwirn, ETHICON, Hamburg
hergestellt aus Flachsfaser (Zellulose), keine Zusätze

4.2.2. Gefäßprothesen

Y-Dacron, gestrickt, DE BAKEY - USCI, USA
hergestellt aus Äthylenpolyterephthalat
Teflon, gewebt, EDWARDS - USCI, USA
hergestellt aus Polytetrafluoraethylen
Dacron, gestrickt, DE BAKEY - USCI, USA
hergestellt aus Aethylenpolyterephthalat

4.2.3. Schrittmacher

Biotronik IRP - 3 , bis 1970, Deutschland
hergestellt aus Epoxyharz
Chardack - Greatbatch, 5870 C, 1967, MEDTRONIC, USA
umgeben von Silikonkautschuk

Chardack - Greatbatch, 5841, 1970 / 71, MEDTRONIC, USA
umgeben von Silikonkautschuk
Atricor, 133 B - 395, ab 1970, CORDIS, USA
hergestellt aus Epoxyharz
Atriocor, 102 F - 2966 mit Ansatzstück, CORDIS, USA
hergestellt aus Epoxyharz

4.3. Kunststoff als Lebensmittelverpackung

4.3.1. Milchplastikflasche

1 l - Milchflasche, durchsichtig, MAJA, München
hergestellt aus Hochdruckpolyaethylen

Die Rohstoff- und Zusatzstoffangaben waren zu beziehen aus den Angaben auf den Verpackungen, aus telefonischen oder schriftlichen Anfragen bei den Firmen. Ungenügende Auskünfte (Verschweigen der Inhaltsstoffe) lassen den Gesamtüberblick zum Teil als unvollkommen erscheinen.

5. Testergebnisse

Von den getesteten 52 Artikeln waren 28 biologisch einwandfrei verträglich, 2 zeigten teilweise letale Toxizität und 22 verursachten Intoxikationserscheinungen bei den Fischen, die tödlichen Ausgang zur Folge hatten und bei denen jeweils eine Verdünnungsreihe angelegt wurde. Zur Prüfung wurden fast immer neue, ungebrauchte Artikel verwendet (Ausnahme : z.B. Herzschrittmacher, Milchplastikflasche).

5.1. Testergebnis : biologisch verträglich (s. Bild 6)
Bei allen diesen Artikeln war der TF 1 : 0

1.) Einmalinjektionsspritze, BRAUN
2.) i.v. - Kanüle Medicut, SHERWOOD
3.) Ureter - Katheter Eru, RÜSCH

4.) Redon - Dauerdrain, MEDIC
5.) Redovac - Dauerdrain, SAARMED
6.) Redovac - Dauerdrain, STERIMED
7.) Miniprime 6LF, TRAVENOL (siehe Bild 4)
8.) Miniprime 3LF, TRAVENOL
9.) Heat Exchanger, TRAVENOL
10.) Membran-Oxygenator, EDWARDS (siehe Bild 5)
11.) 6LF Pump set 5 MO 389, i.D. 9,6 mm ,TRAVENOL
12.) Blutfilter Ultipor, PALL
13.) Verbindungsschlauch CH 18, 110 cm
14.) Polyäthylenschlauch 10 m, INTRAMEDIC
15.) 3 Schläuchelchen, Meterware, i.D. 4 mm, 2 mm, 8 mm, 3mm
16.) Braunüle, BRAUN
17.) Dexon, BRAUN
18.) Mersilene, ETHICON
19.) Catgut chromic, ETHICON und PFRIMMER
20.) Y- Dacron, DE BAKEY
21.) Teflon, EDWARDS
22.) Dacron, DE BAKEY
23.) Biotronik IRP - 3
24.) Chardack - Greatbatch, 5870 C, MEDTRONIC
25.) Chardack - Greatbatch, 5841 , MEDTRONIC
26.) Atricor, 133 B - 395, CORDIS
27.) Atricor, 102 F - 2966, CORDIS
28.) Milchplastikflasche, MAJA

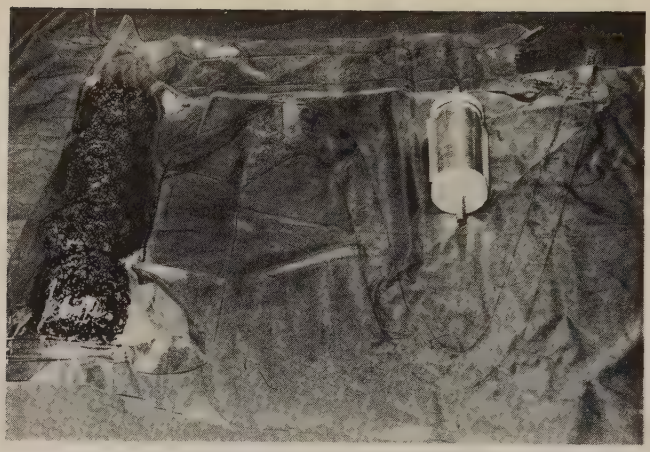


Bild 4 : Herzlungenmaschinenbeutel Miniprime 6 LF

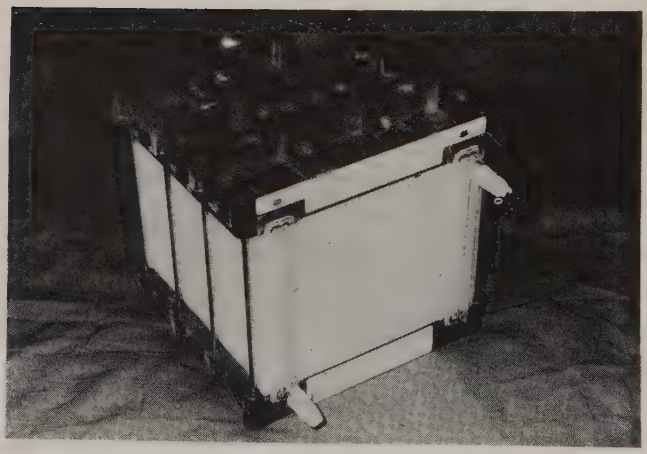


Bild 5 : Membran - Oxygenator EDWARDS

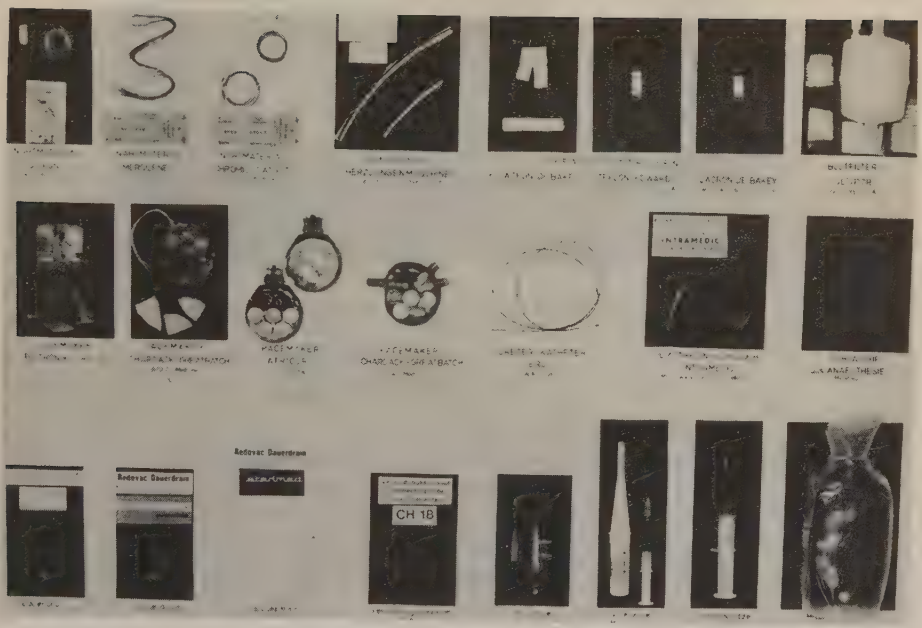


Bild 6 : Übersicht über die biologisch verträglichen Kunststoffartikel

5.2. Testergebnis : teilweise verträglich, teilweise unverträglich

Bei 2 Kunststoffartikeln, die sich aus mehreren Bestandteilen zusammensetzen, ergab sich teilweise Toxizität.

1.) Oxygenator Polystan KYVSGAARD (s. Bild 8)
neu und gebraucht

a) Verträglichkeit bei : Äußerer Schicht, Entschäumernetz, Entschäumer, Sauerstoffverteiler, Filter
(TF 1 : 0)

b) Als unverträglich stellten sich die Aus- und Einlaufstutze (Hart- PVC)mit den unmittelbar angrenzenden Teilen dar.

Der Toxizitätsfaktor (TF) ist 1 : 2

	Eintrittszeit	Todeszeit
bei 1 : 0	15 Min.	1 Std. 30 Min.
bei 1 : 1	1 Std. 45 Min.	6 Std.
bei 1 : 2	-	-

2.) Temptrol Oxygenator, BENTLEY (s. Bild 7)

getestet wurden 3 Exemplare :

Modell Nr. Q 100	Seriennr. 16 725
Modell Nr. Q 130	Seriennr. 3 395
Modell Nr. Q 130	Seriennr. 3 383

a) Verträglichkeit bei : Äußerem Gehäuse, Plastiknetz

TF 1 : 0

b) Als unverträglich stellte sich heraus : weißes,"leinenartiges" Säckchen, das das Plastiknetz umgibt.

Der Toxizitätsfaktor (TF) ist 1 : 1

	Eintrittszeit	Todeszeit
Q 100 / 16725 bei 1 : 0	40 Min.	2 Std. 20 Min.
Q 130 / 3395 bei 1 : 0	20 Min.	1 Std. 30 Min.
Q 130 / 3383 bei 1 : 0	1 Std.	-

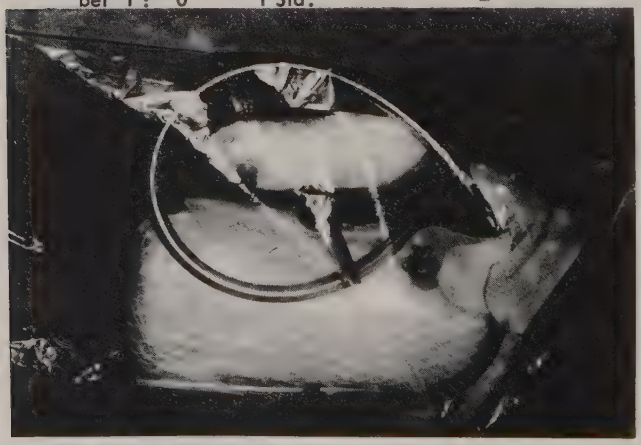


Bild 7 : Temptrol Oxygenator BENTLEY

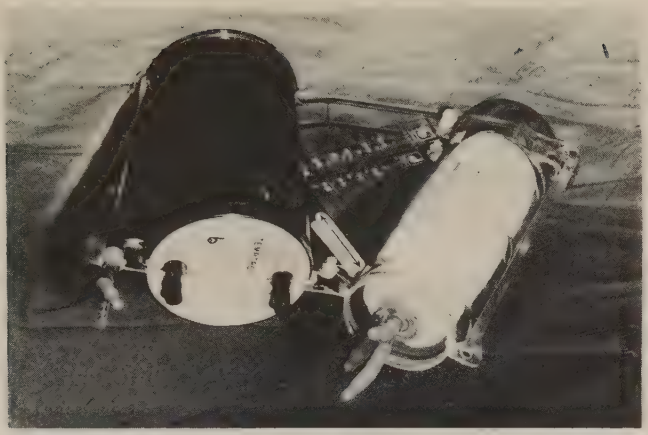


Bild 8 : Oxygenator Polystan, KYVSGAARD

5.3. Testergebnis : biologisch unverträglich

Anlaß zur Beanstandung ergaben die folgenden 22 Artikel. Sie sind nach Zusammengehörigkeit und steigendem Toxizitätsfaktor aufgeführt.

Herzlungenmaschinenschläuche

1.) Sterile PVC plastic tubing 5 MO 387 i.D. 9,5 mm, TRAVENOL

TF 1 : 2

	Eintrittszeit	Todeszeit
bei 1 : 0	5 Min.	2 Std.
bei 1 : 1	1 Std.	7 Std.

2.) 3 LF Pump set tubing5 MO 385 i.D. 6,5 mm, TRAVENOL

TF 1 : 2

	Eintrittszeit	Todeszeit
bei 1 : 0	6 Min.	2 Std. 30 Min.
bei 1 : 1	2 Std.	9 Std.

Beim Verhältnis 1 : 2 traten unklare Schwimmbewegungen nach ca. 2 Std. auf, die jedoch nicht eindeutig auf toxische Einwirkung zurückzuführen waren.

3.) Pumpenschlauch Latex, RÜSCH

TF 1 : 22

	Eintrittszeit	Todeszeit
bei 1 : 7	30 Min.	50 Min.
bei 1 : 13	25 Min.	50 Min.
bei 1 : 18	1 Std.	1 Std. 15 Min.
bei 1 : 21	4 Std.	5 Std. 40 Min.

Das Autoklavat war gelblich getönt und stark riechend.

K a t h e t e r

4.) Nabelvenenkatheter, PHARMASEAL

TF 1 : 1	Eintrittszeit	Todeszeit
bei 1 : 0	1 Std.	5 Std.

5.) Blasenkatheter Rüschelit, RÜSCH

TF 1 : 1	Eintrittszeit	Todeszeit
bei 1 : 0	1 Std.	3 Std.

6.) Venae Sectio Katheter, BARD

TF 1 : 5	Eintrittszeit	Todeszeit
bei 1 : 0	1 Min. (!!)	10 Min.
bei 1 : 1	1,5 Min.	15 Min.
bei 1 : 3	5 Min.	45 Min.
bei 1 : 4	unklar	9 Std. 30 Min.

Bemerkenswert ist hier die rasche Abklingquote von Verdünnung 1 : 1 bis 1 : 5 bei extrem kurzer, anfänglicher Eintritts- und Todeszeit. Dieses Phänomen wurde nur bei diesem Kunststoff beobachtet.

7.) Blasenkatheter Mercier, RÜSCH

TF 1 : 6	Eintrittszeit	Todeszeit
bei 1 : 3	1 Std.	2 Std. 30 Min.
bei 1 : 5	6 Std.	12 Std.

Der Rücken des Fisches nahm eine dunkelgrüne Färbung an.

8.) Ballonkatheter Rüsch - Gold, RÜSCH

TF 1 : 14	Eintrittszeit	Todeszeit
bei 1 : 0	10 Sek.	1,5 Min.
bei 1 : 9	2 Std.	7 Std.
bei 1 : 11	45 Min.	8 Std.
bei 1 : 13	2 Std.	20 Std.

Das Autoklavat war gelblich trüb.

Nahtmaterial

9.) Catgut plain, ETHICON

TF 1 : 5	Eintrittszeit	Todeszeit
bei 1 : 0	15 Min.	45 Min.
bei 1 : 3	20 Min.	1 Std. 30 Min.
bei 1 : 4	nicht exakt feststellbar	14 Std.

10.) Leinenzwirn

TF 1 : 10	Eintrittszeit	Todeszeit
bei 1 : 0	15 Min.	25 Min.
bei 1 : 7	2 Std. 30 Min.	7 Std.
bei 1 : 9	6 Std.	11 Std.

11.) Tuben

Jackson - Rees Endotrachealtubus, PORTEX (nicht auf dem Bild)

TF 1 : 1	Eintrittszeit	Todeszeit
bei 1 : 0	30 Min.	8 Std.

Fische verfärbten sich dunkelgrün am Rücken und um die Augen herum.

12.) Endotrachealtubus Magill, RÜSCH

TF 1 : 2	Eintrittszeit	Todeszeit
bei 1 : 0	5 Min.	45 Min.
bei 1 : 1	15 Min.	2 Std.
bei 1 : 2	leichte, unklare Symptome, deren Genese nicht eindeutig auf Intoxikation zurückzuführen ist (1 Fisch).	

13.) Rügheimer - Trachealkanüle Tracheoflex, RÜSCH

TF 1 : 3	Eintrittszeit	Todeszeit
bei 1 : 0	10 Min.	1 Std.

	Eintrittszeit	Todeszeit
bei 1 : 1	10 Min.	4 Std.
bei 1 : 2	1 Std.	Überleben

14.) Endotrachealtubus (Ballonmanschette, Metallspirale), RÜSCH

TF 1 : 6

	Eintrittszeit	Todeszeit
bei 1 : 0	3 Min.	25 Min.
bei 1 : 1	3 Min.	30 Min.
bei 1 : 3	10 Min.	1 Std.
bei 1 : 5	1 Std.	11 Std.

Autoklavat gelblich, leicht trüb.

15.) Guedelscher Rachentubus, RÜSCH

TF 1 : 6

	Eintrittszeit	Todeszeit
bei 1 : 0	8 Min.	30 Min.
bei 1 : 5	8 Std.	22 Std.

H a n d s c h u h e

16.) Triflex, TRAVENOL

TF 1 : 1

	Eintrittszeit	Todeszeit
bei 1 : 0	4 Std.	6 Std.

17.) franklin - rough, MEDIMEX

TF 1 : 2

	Eintrittszeit	Todeszeit
bei 1 : 0	2 Std.	6 Std.
bei 1 : 1	6 Std.	24 Std.

18.) Rex, REX

TF 1 : 4

	Eintrittszeit	Todeszeit
bei 1 : 0	10 Min.	1 Std.
bei 1 : 1	30 Min.	3 Std.
bei 1 : 2	1 Std.	6 Std.
bei 1 : 3	3 Std.	10 Std.

19.) Regent Dispo, LONDON RUBBER CO.

TF 1 : 6

	Eintrittszeit	Todeszeit
bei 1 : 2	1 Std. 30 Min.	2 Std. 30 Min.
bei 1 : 4	3 Std. 30 Min.	5 Std.
bei 1 : 5	6 Std.	9 Std.

20.) Semperit, SEMPERIT

TF 1 : 7

	Eintrittszeit	Todeszeit
bei 1 : 1	30 Min.	1 Std.
bei 1 : 2	30 Min.	1 Std. 30 Min.
bei 1 : 6	2 Std.	5 Std.

21.) Latex, BRAUN

TF 1 : 7

	Eintrittszeit	Todeszeit
bei 1 : 0	10 Min.	45 Min.
bei 1 : 1	30 Min.	1 Std. 30 Min.
bei 1 : 6	1 Std. 30 Min.	5 Std.

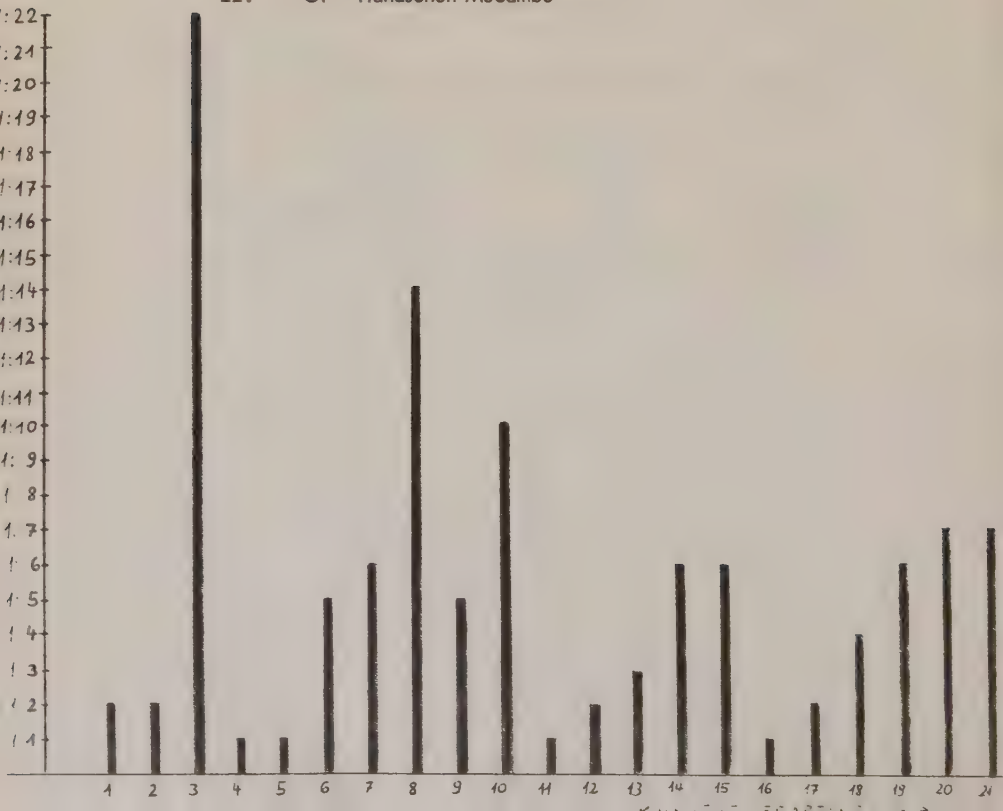
22.) Mucambo, ARTEFACTOS DE BORRACHA MUCAMBO

TF 1 : 22

	Eintrittszeit	Todeszeit
bei 1 : 5	10 Min.	25 Min.
bei 1 : 8	15 Min.	1 Std. 10 Min.
bei 1 : 11	45 Min.	1 Std. 35 Min.
bei 1 : 16	1 Std. 30 Min.	2 Std.
bei 1 : 21	2 Std.	7 Std.

5.4. Zusammenfassende graphische Darstellung der toxischen Artikel

1. = Herzlungenmaschinenschlauch i. D. 9,5 mm
2. = Herzlungenmaschinenschlauch i. D. 6,5 mm
3. = Pumpenschlauch Latex
4. = Nabelvenenkatheter
5. = Blasenkatheter Rüschelit
6. = Venae Sectio Katheter
7. = Blasenkatheter Mercier
8. = Ballonkatheter Rüsch - Gold
9. = Catgut plain
10. = Leinenzwirn
11. = Jackson - Rees - Endotrachealtubus
12. = Endotrachealtubus Magill
13. = Rügheimer - Trachealkanüle
14. = Endotrachealtubus (Ballonmanschette, Metallspirale)
15. = Guedelscher Rachentubus
16. = Triflex Untersuchungshandschuh
17. = OP - Handschuh franklin
18. = OP - Handschuh Rex
19. = OP - Handschuh Regent Dispo
20. = OP - Handschuh Semperit
21. = OP - Handschuh Latex - Braun
22. = OP - Handschuh Mucambo



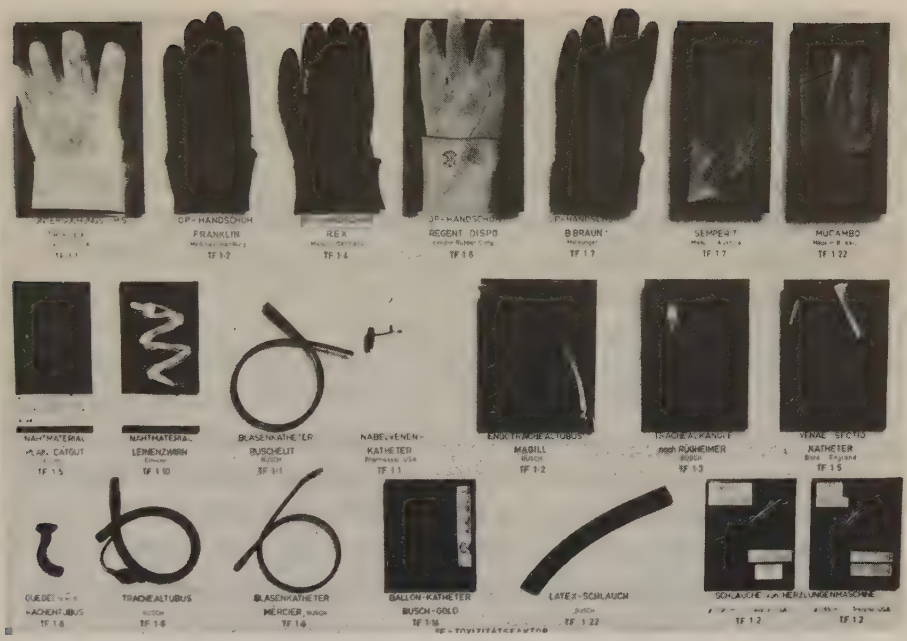


Bild 9 : Übersicht über die biologisch unverträglichen Kunststoffartikel

6. Allgemeines über Kunststoffe

Angesichts einer Kunststoffproduktion in der BRD von 2,8 Mill. Tonnen im Jahre 1970 und einer Ausdehnung der Kunststoffe im Bereich der Medizin, spielt die Frage der Verträglichkeit gegenüber dem menschlichen Organismus eine bedeutende Rolle. Die Tatsache, daß von 52 getesteten Artikeln, von denen die meisten in jeder größeren Klinik täglich Verwendung finden, nur etwas über die Hälfte ohne Beanstandung blieben, sollte doch zum Nachdenken stimmen. Um die Problematik, die von den Kunststoffen ausgeht, besser verstehen zu können, folgen zunächst einige Bemerkungen über die Sterilisation und die Herstellung.

6.1. Sterilisation

Die Hersteller von Kunststoffen sind an gewisse Kriterien gebunden, wenn sie im medizinischen Bereich zu verwendendes Plastik herstellen.
Der Kunststoff muß sterilisierbar sein.
Für die meisten Kunststoffe scheidet die Heißluftsterilisation völlig aus, da sie nicht in der Lage sind, Temperaturen bis 200 ° C schadlos zu überstehen. Nur Silikonkautschuk und Teflon mit Schmelzpunkten von 300 ° bzw. 330 ° C kommen für die Heißluftsterilisation in Frage.

Im Autoklaven : 30 Min. bei 120 ° C (1 atü)
15 Min. bei 134 ° C (2 atü) wird die Heißdampfsterilisation
5 Min. bei 143 ° C (3 atü) vorgenommen.

Die Heißdampfsterilisation wirft ein weiteres Problem auf : das der Wassereinlagerung in den Kunststoff. Einige Kunststoffe vertragen zwar die Temperatur, aber der heiße Wasserdampf führt in manchen Fällen zur Aufquellung und Eintrübung. Epoxyharze, Polyacetale und Polyamide wären hiervon betroffen. Auch wird bei geringer Wasseraufnahme beim PVC die Auswanderung von Weichmachern und Stabilisatoren erleichtert (15).

Die Sterilisation mit Aethylenoxid ist nicht angewiesen auf Wärmebeständigkeit des Kunststoffes, da hier mit Temperaturen zwischen 50 ° und 60 ° C gearbeitet wird. Zu unerwünschten Reaktionen kann es jedoch kommen, wenn das aufgenommene Aethylenoxid später an das Gewebe abgegeben wird. Um dies zu vermeiden, müssen die Gegenstände lange genug belüftet werden, damit das Giftgas entfernt wird.
Bleibt noch die Strahlensterilisation . Die bakterizide Wirkung der Gammastrahlen oder anderer ionisierender Strahlung bleibt auch nicht ohne Beeinflussung des Polymers. Die Bestrahlung bewirkt eine Veränderung der submikroskopischen Struktur. Teflon soll unter Entstehung von Fluor aufgespalten werden und Polyaethylen unter hohen Dosen spröde und unschmelzbar werden (17). Teilweise werden einzelne Bezirke stärker vernetzt, teilweise tritt eine Vergrößerung der Poren auf. Für viele Kunststoffe, wie Polyester und Mischpolymerisate, ist diese Art der Sterilisation jedoch möglich.

6.2. Herstellung und Zuschlagstoffe

Bei der Herstellung müssen noch weitere Forderungen gestellt werden.
Der Kunststoff muß durchsichtig sein. Der Anwendungsbereich der Oxygenatoren, das weite Gebiet der Infusions- und Injektionstherapie, die Verwendung von Schlauchsystemen lassen diese Forderung nach Transparenz als berechtigt erkennen.
Chemische Beständigkeit und Gleichbleiben der Form müssen gewährleistet sein. Sodann ist eine Mindestwandstärke von 100 μ erforderlich, um eine Durchwachsung von Keimen sicher zu unterbinden. Die Prüfung auf Bakteriendichtigkeit muß gerade bei Kunststoffen im medizinischen Bereich durchgeführt werden.
Gerade beim PVC und Polykarbonaten ist die Wasserdampfdurchlässigkeit ein großes Problem. Austrocknung bei längerer Lagerung kann die Folge sein. Zu berücksichtigen ist ferner die Permeabilität, meist in Form von Gasen oder Dämpfen. Die Hauptursache, die den Durchtritt von Stoffen durch Kunststoffe bedingt, ist das Bestehen eines Konzentrationsunterschiedes zwischen den beiden Außenseiten der Kunststoffschicht (16). Gewisse Weichmacher, z.B. das Glycerol, steigern die Permeabilität für Wasserdampf und Aethanol enorm.

Kunststoffe entstehen entweder durch Umwandlung der Naturstoffe Eiweiß, Zellulose, Öle, Harze und Kautschuk oder sie werden rein synthetisch in Form organischer Markomoleküle hergestellt. Die Rohstoffe solcher Makromoleküle sind Kohle, Erdöl, Kalkstein, Kochsalz, Luftstickstoff und Holz.
Die thermoplastischen Kunststoffe lassen sich, wie der Name schon sagt, unter Wärmeeinfluß verformbar machen. Diese Formgebung geschieht unter Druck. Durch die sog. Spritzgieß- und Extrusionsmethode lassen sich die Formen in gewünschter Weise herstellen : Schläuche, Beutel, Behälter, Folien etc.
Manchen Kunststoffen, die von Natur aus hart und spröde sind, werden Weichmacher zugesetzt, um die erwünschte Biegsamkeit und Weichheit zu erhalten. Glykol, Glycerol, höhere Alkohole, Phosphorsäure-, Phthalsäure-, Zitronensäureester sind solche weichmachenden Substanzen, die heute Verwendung finden. Gewisse Weichmacher gehen mit dem Hauptpolymer (Kunststoff) feste Verbindungen ein, andere weniger stabile. Nach Moll erhöhen die Weichmacher die Beweglichkeit der Kettenmolekel und steigern so auch die Permeabilität (Kolloid-Zeitschrift, 1959).

Weichmacher können durch das Kunststoffgerüst wandern, um an der Grenzfläche eine Ablösung der Kunststoffschicht zu bewirken. Auch können Arzneistoffe während dieser Wanderung mittransportiert werden, was zur Folge hätte, daß der Inhalt unkontrollierbar verändert würde (16).
Antioxydantien und Hemmstoffe werden den Kunststoffen zugesetzt, damit ein Schutz vor allem gegen Hitze, ionisierende Strahlen, Sauerstoff gegeben ist. Metallorganische Verbindungen, z.B. von Zinn oder Edelmetall V4A, dienen als Stabilisatoren.
Füllstoffe, in Form von feindispersen, festen Stoffen (Titandioxid, Calciumcarbonat), Absorbentien (Phenylsalicylat, Hydroxyphenylbenztriazole) und Farbstoffe sind Zusätze, die je nach Anwendungsbereich und Notwendigkeit dem Kunststoff beigefügt werden.

6.3. Toxikologie der Grund-und Zuschlagstoffe

Toxikologisch wirken nicht die Hochpolymeren, die Kunststoffe in ihrem reinen Zustand als Molekularverbände, sondern die Zusatzstoffe - Weichmittel, Stabilisatoren u.ä. (12). Bei den Kunststoffen, die ohne solche Zuschlagstoffe hergestellt werden, z.B. Polypropylen und Polyaethylen, fand sich im Fischtest auch keine Toxizität.
Die biologische Wirksamkeit der Zuschlagstoffe steht in Abhängigkeit von der verwendeten Menge im Kunststoff. Ist eine gewisse Konzentrationsschwelle überschritten, dann muß mit Vergiftungserscheinungen gerechnet werden.
In England wurde eine Einteilung der Weichmacher und Stabilisatoren in 3 Kategorien vorgenommen (5).

I : ungiftige oder wenig toxische Stoffe

Weichmacher : <u>Phthalate</u> : Di-n-butyl-, Diäthyl-, Di-2-butoxyäthyl-, Di-2-äthylhexyl-, Dinonyl-, Dialkyl 79 -, Di-isooctyl-, Diisobutyl-, Dicapryl-, Dimethylcyclohexyl-,

<u>Sebacate</u> : Di-n-butyl-, Diäthyl-, Di-2-äthylhexyl-,Dinonyl-, Dialkyl 79-, Di-isooctyl-, Polypropylen-, Dimethylcyclohexyl-,

<u>Adipate</u>: Dibutyl-, Di-2-äthylhexyl-, Polypropylen-, Dicyclohexyl-, Dimethylcyclohexyl-, Dialkyl 79-, Dibutoxyäthyl-, Dinonyl-,

Epoxydierte Pflanzenöle , Octylepoxystearat

Stearate : n-Butyl-, Methyl-, Amyl-,

Ricinoleat : n-Butyl-, Methyl-, n-Butylacetyl-,

Lauxate : Butyl-, Äthyl-,
Di-n-butylartrat, Glycerindiacetat, Glycerintriacetat, Triäthylenglykoldicaprylat,

Glykolate : Butylphthalylbutyl-, Äthylphthalyläthyl-,
Methylphthalyläthyl-,

Stabilisatoren : Calciumstearat, Calciumricinoleat, epoxydierte Pflanzenöle, Diphenylthioharnstoff, Lithiumstearat, Magnesiumstearat.

II : Stoffe, bei denen gewisse Zweifel bestehen, ob ihre Anwendung ratsam ist.

Dimethylphthalat, Diarylphthalat, Methylbenzylphthalat, Triphenylphosphat, tri- (2-chloräthyl-) phosphat, 2-Äthylhexyldiphenylphosphat, Glycerinmonolactat, -triacetat, Bis- (dimethylcyclohexyl) -oxalat, Tricyclohexylcitrat, Tributylcitrat, n-Äthyl - o/p-tolnolsulfonamid, o/p-Tolnolsulfonamid, n-Cyclohexyl-p-tolnolsulfonamid, chlorierte Diphenyle.

III: Toxische Stoffe

Tritolylphosphat, Trixylylphosphat, Trichlorphenylphosphat, Tri-n-butylphosphat, n-Butyllactat, Dibutylzinndilaurat, Dibutylzinnmaleat, Cd-, Pb-, Ba-, und Sr-Salze von Fettsäuren, Strontiumnaphthenat.

In Österreich sind folgende Kunststoffe im Lebensmittelverkehr zugelassen (5) :

PVC, Polyvinylidenchlorid, Polyvinylacetat : soweit keine Weichmacher und Stabilisatoren enthalten sind.

Plexiglas, Polystyrol, Polyäthylen (mit Ausnahme zur Aufbewahrung von Öl).

Phenol-Formaldehydharze, Melamin-Formaldehydharze, Celluloseacetat, Polyterephthat, Hydratcellulose (Zellglas, Cellophan).

7. Besprechung der Testergebnisse an Hand der einzelnen Kunststoffgrundmaterialien

7.1. Aufführen der Kunststoffe

7.1.1. Polyäthylen

Kurzcharakteristik

Polyäthylen besitzt unter den rein synthetisch hergestellten Thermoplasten die größte Bedeutung (Lupolen, Hostalen). Polyäthylene setzen sich zusammen aus langen, linearen Methylketten. Nach dem Herstellungsverfahren unterscheidet man Hochdruckpolyäthylene (" low-density "), die verzweigte Ketten besitzen, Niederdruckpolyäthylen (" high-density ") mit unverzweigten Ketten und schließlich Mischpolymerisate, um die unterschiedlichen Eigenschaften beider Polyäthylene miteinander zu verbinden. Polyäthylen kann immer ohne Weichmacher und Stabilisatoren verarbeitet werden. Allerdings können ionisierende Strahlen bei höherer Dosierung zu einer Zersetzungsreaktion führen, was eine Vernetzung unregelmäßiger Natur zur Folge hat. Niederdruckpolyäthylen zeichnet sich aus durch Härte, Aromadichte, Hitzestabilität, Sterilisation bei 110 ° C ohne Schwierigkeit und weitgehende Beständigkeit gegenüber Chemikalien. Es ist milchig transparent. Hochdruckpolyäthylen ist dagegen durchsichtiger, geschmeidiger und kälteresistenter. Es hat natürliche Biegsamkeit, Stoßfestigkeit, Wasserfestigkeit und hohe chemische Stabilität. Heißdampf- und Heißluftsterilisation ist nicht möglich, da der Schmelzpunkt bei 100 ° - 110 ° C liegt.

Besprechung

Das Fischtestergebnis von Niederdruckpolyäthylen (= Hartpolyäthylen), welches hier in Form der Venenverweilkanüle Braunüle vorlag, macht die Anwendung im Bereich der Medizin unbedenklich. Der Polyäthylenschlauch von INTRAMEDIC, der Verbindungsschlauch CH 18 und die 3 kleinen Schläuchelchen dürften aus dem gewöhnlichen Hochdruckpolyäthylen hergestellt sein. Aus reinem Hochdruckpolyäthylen besteht auch die Milchplastikflasche. Ferner besteht aus Polyäthylen das Entschäumernetz des Polystan-Oxygenators. Alle diese Artikel erwiesen sich als nicht toxisch.

Niederpolyäthylen-Fütterungsversuche mit Ratten in einem 90 - Tage - Versuch zeigten, daß sich keine histopathologischen Anomalien ausbildeten. Das Wachstum der Tiere verlief normal, die Gewichtskontrolle der inneren Organe erwies sich als im Normbereich befindlich, das Verhalten deutete auf keine toxischen Einwirkungen hin (nach Lefaux, 1966).

Der Ausgang der biologischen Teste : Rattentest, Hundetest und Fischtest zeigt Übereinstimmung. Da die Polyäthylene praktisch ohne Weichmacher und Stabilisatoren hergestellt werden, besteht auch nicht die Gefahr, daß diese Stoffe als Extraktivstoffe auf die Umgebung schädigenden Einfluß ausüben. Die Verweilkanüle Braunüle ist einerseits mit der Infusionslösung bzw. dem Blut in der Vene in unmittelbarer langdauernder Berührung, andererseits aber auch mit der Epidermis und dem darunter liegenden Gewebe. Nach dem Fischtestergebnis kann man erwarten, daß Gewebefreundlichkeit und Neutralität den Flüssigkeiten gegenüber vorherrschen. Erfahrungen in der Praxis haben dies bislang bestätigt. Die Druckmeßschläuche aus der Anaesthesie schnitten ebenfalls mit einem negativen TF von 1 : 0 ab. Polyäthylenbehälter sind auch gut geeignet zur Verpackung der meisten pharmazeutischen Artikel (13). Von besonderem Interesse der Chirurgen ist auch die biologische Neutralität des Entschäumernetzes eines Herzlungenmaschinenbeutels.

Am Rand des medizinischen Anwendungsbereiches liegt die Nahrungsmittelchemie. Die Kunststoffverpackungen der Lebensmittel sind ein wichtiges Problem. Als interessante Ergänzung der " medizinischen Polyäthylene " wurde eine Milchtüte aus reinem Hochdruckpolyäthylen geprüft : dasselbe zu erwartende günstige Resultat.

7.1.2. Polypropylen

Kurzcharakteristik

Polypropylen zeigt folgende Eigenschaften : geringe Wasserdampfdurchlässigkeit, gute Transparenz, gute Sterilisationsmöglichkeit (ohne weiteres auch mit Wasserdampf bei 120 ° C), Oberflächenhärte, Starrheit und Leichtigkeit. Es wird ohne Weichmacher verarbeitet. Soos schreibt, daß an wäßrige Lösungen von manchen Produkten in der Hitze beträchtliche Mengen an Stoffen abgegeben werden, die bei Infusionslösungen nicht unbedenklich sein dürften (14). Eine andere Untersuchung auf aus dem Behältermaterial ausgewanderte Bestandteile läßt Polypropylen jedoch und auch Polykarbonat als ideal erscheinen : sie geben keinerlei organische Bestandteile unter Sterilisationsbedingungen an Wasser ab (6). Verwendung findet

Polypropylen heute u. a. als Verpackungsmaterial von Arzneimitteln, als Herstellungswerkstoff von Einmalinjektionsspritzen und Kanülenansätzen für Einmalkanülen.

Besprechung

Von den im Fischtest geprüften Kunststoffen war die Einmalspritze BRAUN und der Entschäumerdraht (Oxygenator Polystan) aus Polypropylen. Das Testergebnis zeigte, daß dieses Material sich im Gegensatz zu der erwähnten Meinung von Soos als biologisch vollkommen verträglich herausstellte. Ein anderer biologischer Test wurde an Ratten in einem Fütterungsversucht durchgeführt (nach Lefaux , 1966). Das Ergebnis war, daß die mit C^{14} markierten Proben von Polypropylen im tierischen Organismus vollständig wieder ausgeschieden wurden. Keinerlei Spuren einer Vergiftung waren festzustellen. Der eigene Fischtest und der Rattentest fielen im Ergebnis konform aus. Dieses liegt auch in Übereinstimmung mit dem chemischen Test auf Extraktivstoffe bei Sterilisation (6). Eine gute Eignung des Polypropylen für medizinische und pharmazeutische Zwecke scheint auf Grund dieser Tatsachen gegeben zu sein.

7.1.3. Polyvinylchlorid (PVC)

Kurzcharakteristik

Das PVC ist einer der ältesten Kunststoffe. Es ist in unbehandeltem Zustand hart. Die langkettigen Polymere ergeben eine beachtliche Viskosität und gute mechanische Eigenschaften, aber auch Sprödigkeit. PVC erweicht beim Erhitzen allmählich ohne einen scharfen Schmelzpunkt (Hart-PVC 80 ° - 90 ° C). Um es in einen flexiblen Zustand zu bringen, setzt man Weichmacher zu. Teilweise ist eine derartige Menge davon nötig, daß 40 % des Kunststoffes daraus bestehen. Dieses sog. Weich- PVC hat eine hohe Wasserdampfdurchlässigkeit, im Gegensatz zu Hart- PVC. Es ist klar, farblos, hat aber deutlichen Geruch. In Wärme geschieht Salzsäure-Abgabe an wäßrige Lösungen (14). Auch Braun und Kümmell (6) beschreiben eine deutliche Abgabe organischer Bestandteile an Wasser unter Sterilisationsbedingungen im Auto-

klaven, wobei in einer Testreihe die Weich-PVC-Artikel amerikanischer Herkunft am schlechtesten abschneiden. PVC ohne Weichmacher wird u.a. als Verpackungsmaterial, Weich-PVC zur Herstellung von Sonden, Kathetern und Schlauchsystemen in der Medizin verwendet.

Besprechung

Die große Menge von Weichmachern birgt naturgemäß die Gefahr der Auswanderung in das umgebende Milieu. So wurden zahlreiche Untersuchungen auf die Verträglichkeit gemacht. Zu Hautreizungen des PVC und seines Mischpolymerisates mit Vinylacetat kam es in einer Testreihe, die von Halpern und Weiss (nach F.Bär, 1961) durchgeführt wurde. Diese Erscheinungen fielen jedoch weg, als Dioctylphthalat als Weichmacher eingesetzt wurde. Lefaux sagt dagegen, daß hautreizerzeugend natürlich nicht die Hochpolymeren, sondern die Weichmacher- und Stabilisiermittel seien (12). Ein Fütterungstest , den er beschreibt, erbrachte keine Anzeichen einer Toxizität. Interessant ist auch, was Dr.E.V.Gruzdkova im Jahre 1959 mitteilte : In der Sowjetunion sei das am meisten erfolgreich verwendete Plastikmaterial das PVC. In der westlichen Literatur wird jedoch immer auf die Gefahr der Wanderung der Weichmacher hingewiesen (7). Der Fischtest läßt eine Teilung der PVC-Artikel erkennen in verträgliche und unverträgliche. Ohne Beanstandung sind geblieben :

1.) Ureterkatheter Eru, RÜSCH
2.) 6LF Pump set 5 MO 389 i.D. 0,96 cm,TRAVENOL
3.) Redovac -Dauerdrains, STERIMED und SAARMED
4.) Äußere Schicht des Oxygenator Polystan,KYVSGAARD

Zu beanstanden waren :

1.) Blasenkatheter Rüschelit, RÜSCH, TF 1 : 1
2.) Jackson - Rees Tubus, PORTEX, TF 1 : 1
3.) Rügheimer-Kanüle, RÜSCH, TF 1 : 3
4.) 3 LF Pump set tubing, 5 MO 385 , i.D. 0,65 cm TRAVENOL, TF 1 : 2
5.) Sterile PVC plastic tubing, 5 MO 387,i.D. 0,95 cm TRAVENOL, TF 1 : 2
6.) Aus- und Einlaufstutze (Oxygenator Polystan),TF 1: 2
7.) Bard- J-Katheter, BARD, TF 1 : 5
8.) Triflex US-Handschuh, TRAVENOL, TF 1 : 1
9.) Nabelvenenkatheter, PHARMASEAL, TF 1 : 1

Die Widersprüchlichkeit in der Literatur über die Beurteilung der biologischen Güte des PVC paßt sich dem Fischtest-Ergebnis an. Von 13 PVC-Artikeln war ein Drittel untoxisch. Daß unterschiedliche Ergebnisse herauskamen, kann nicht verwundern angesichts der Variabilität der Zuschlagstoffe. Umso wertvoller ist hier die Aussagekraft des Fischtestes. 9 PVC-Artikel waren toxisch, 7 davon hatten einen TF 1 : 1 oder 1 : 2. Den höchsten TF wies der Bardic-Katheter auf (1 : 5). Dieser stellt überhaupt eine Besonderheit im Fischtest dar. Die Eintrittszeit war hier bei der Verdünnung 1 : 1 nur 1 Min. 30 Sek. Im Vergleich zu den 21 Artikeln, die auch toxisch wirkten, wäre im Hinblick auf die hier so extrem kurze, anfängliche Eintrittszeit bei dem Bardic-Katheter im Endergebnis ein TF bedeutend höher als 1 : 5 zu erwarten gewesen. Eine Begründung für diese relativ rasche Toxizitätsabklingquote kann nicht gegeben werden.

Amerikanischer Herkunft waren die Pumpenschläuche, der Untersuchungshandschuh Triflex und der Nabelvenenkatheter. Sie wiesen alle Toxizität auf. Das steht im Einklang mit der obenerwähnten Untersuchung von Braun und Kümmell. Die beiden Autoren geben ein schlechtes Resultat von Weich-PVC-Untersuchungen amerikanischer Herstellung an (6). Es unterschied sich der untoxische Travenol-Pumpenschlauch von den beiden toxischen auch in der Farbe . Der Nabelvenenkatheter Pharmaseal liegt mit einem TF 1 : 1 an der unteren Grenze der Toxizität , was natürlich keinem optimalen Resultat entspricht, bedenkt man, daß der Katheter mit dem hochempfindlichen Neugeborenenorganismus in Berührung gebracht wird. Auch ist er mit Weichmachern hergestellt, deren Austritt und Übertritt in das umgebende Milieu unkontrollierbar stattfinden kann. Der Untersuchungshandschuh Triflex, auch TF 1 : 1, wird zur Benutzung im medizinischen Bereich empfohlen, auf Grund seiner guten Hautverträglichkeit und fehlenden Allergisierbarkeit (19).

Der TF 1 : 5 des Bardic-Katheters ist nach unseren Ergebnissen für einen Artikel, der in Dauerkontakt mit dem Blut steht, zu hoch. Das ist nahezu die gleiche Toxizität, die auch von den Kautschukprodukten, die mit der Schleimhaut in Berührung sind, ausgeht (Guedel-Tubus TF 1 : 6, Mercier-Katheter TF 1 : 6)
Dieselbe Problematik der PVC-Toxizität liegt vor, wenn Weich-PVC-Artikel in Kontakt mit Arzneimitteln kommen (9).
Die Ergebnisse der PVC-Stoffe wären besser zu analysieren, wenn die Firmen sich nicht hinter dem Wort "Fabrikationsgeheimnis " verschanzen würden,sondern alle Zuschlagstoffe offen mitteilten. Leider war das bei keinem der PVC-Artikel der Fall.

7.1.4. Silikonkautschuk

Kurzcharakteristik

Silikonkautschuk gehört zu der Gruppe der Elastomeren. Zu ihr rechnet man ferner den Naturgummi, als Prototyp der Elastomeren, und die synthetischen Gummiarten. Sie sind alle durch ihre " reversible Dehnbarkeit " (G.Champetier) charakterisiert. Durch die Vulkanisierung werden sie von einem überwiegend plastischen in den vorwiegend elastischen Zustand versetzt. Der Roh-Kautschuk würde nach Beanspruchung eine plastische Deformierung erhalten, da die Makromolekularketten sich gegeneinander etwas verschoben hätten. In der Regel verwendet man Schwefel als Vulkanisiermittel, was bewirkt, daß die Doppelbindungen der fadenförmigen Polyisoprenketten miteinander durch Schwefelbrücken verbunden werden. Daraus resultiert dann eine Änderung der eindimensionalen in eine dreidimensionale Struktur, die eine Verschiebung der Molekularketten eindämmt und damit Elastizität gewährleistet. Beim Silikonkautschuk wird diese Überbrückung der Molekularketten nicht durch Schwefel, sondern durch Benzoylperoxyd in einem Oxydationsvorgang erreicht. Als Zuschlagstoffe werden bei der Verarbeitung von Silikonkautschuk meist Eisenoxyde und Silika verwendet. Seine ausgezeichneten physikalischen Eigenschaften (hohe Wärme- und Oxydationsfestigkeit) erhält er durch zweifache Erhitzung unter Druck. Er zeigt Beständigkeit bei starken Basen, wäßrigen, neutralen Lösungen, gewissen Alkoholen und Kühlflüssigkeiten. Er ist gut strahlensterilisierbar und hat einen Schmelzpunkt bei ca. 300 ° C.

Besprechung

Der implantierbare Herzschrittmacher Chardack - Greatbatch 5870 C, 1967, MEDTRONIC, ist ein mit Silikonkautschuk überzogener Artikel. Ferner bestanden in meiner Testreihe aus Silikonkautschuk : Die Lamellen des Membran-Oxygenators EDWARDS, die Miniprime-Beutel 3LF und 6LF, TRAVENOL, und der Heat-Exchanger (TRAVENOL).

Als Ursache allergischer Hauterkrankung wird der Katalysator Benzoylperoxyd beschrieben (5). Andere experimentelle Untersuchungen an Ratten und Hunden brachten in langmonatigen Fütterungsversuchen keine Veränderungen im Verhalten der Tiere, in der Wachstumsgeschwindigkeit oder in der Gewebe- und Blutveränderung

zu Tage, wie bei R. Lefaux zu lesen ist (12). Theoretische Argumente - die allgemeine chemische Indifferenz der Hochpolymere - , die für eine Verträglichkeit dieses Kunststoffes sprachen, fanden eine Bestätigung in den biologischen Testen, incl. Fischtest. Erfreulich ist die Tatsache, daß Gewebefreundlichkeit sich gerade bei den Kunststoffen bestätigte, die entweder in langdauerndem Kontakt mit dem Muskelgewebe (Herzschrittmacher) oder in großflächiger Berührung mit dem Blut (Herz-Lungenmaschinenbeutel) stehen.

Gerade bei den Implantaten muß man aber berücksichtigen, daß diese ihrerseits von dem umgebenden Milieu angegriffen werden können, wobei sie evtl. eine Aufspaltung der Molekülverbände und letztlich eine Auflösung erfahren können. Wenn auch dadurch keine toxikologischen Probleme entstehen, so können doch unerwünschte Zwischenfälle durch eine Veränderung der mechanischen Eigenschaften entstehen, im besonderen bei Gefäßprothesen.

7.1.5. Kautschuk, Latex

Kurze Charakteristik

Der Naturkautschuk wird dargestellt durch geronnenen Latexsaft aus verschiedenen Pflanzenarten. Er ist als eindimensionales Hochpolymer anzusehen, eine Kohlenwasserstoffverbindung mit Äthylenbindung. Über die Herstellung ist das wichtigste im vorangehenden Abschnitt wiedergegeben. Reiner Kautschuk, der nur sehr schwer als solcher gewonnen werden kann, ist geruchlos und durchscheinend. Die hohe Elastizität ist seine herausragende Eigenschaft.

Besprechung

Bei den Operationshandschuhen : Franklin, Rex, Regent Dispo, Braun, Semperit und Mucambo dürfte bei allen als Rohstoff Reingummi oder Latex in Frage kommen. Der Trachealtubus mit Metallspirale, der Latexschlauch sind Naturlatex-Produkte. Reiner Naturlatex und Silikone sind u. a. im Ballonkatheter Rüsch -Gold vereint. Aus mineralisiertem Festkautschuk sind der Blasenkatheter Mercier, der Guedelsche

Kanülentubus und der Endotrachealtubus Magill angefertigt. Der Fischtest machte hier deutlich, daß zum Teil erhebliche Extraktivstoffe das Hochpolymer verließen, Extraktivstoffe der Art, daß die Fische noch bei einer Verdünnung von 1 : 21 nach 7 Std. bzw. 5 Std. 40 Min., starben. Es nimmt nicht wunder, daß ganz verschiedenartige Toxizitätsfaktoren herauskamen, bei doch gleichem Grundstoff. Aber die Zusatzstoffe verschiedenster Art - ein Geheimnis der Fabrikatoren ! - werden die Ursache dafür sein. Nur eine Firma teilte die Inhaltsstoffe ihres OP-Handschuhs vollständig mit : 11 Mischungszusatzstoffe. Die TF-Skala reicht von TF 1 : 2 (Magill, wirklich ein mineralisierter Festkautschuk ?) bis 1 : 22 (Latex-Schlauch, Mucambo). Einen relativ guten Eindruck hinterließ der Franklin-OP-Handschuh mit TF 1 : 2, der ja als speziell antiallergisch angeboten wird. Implantationsversuche mit Kautschuk wurden durchgeführt an Hunden, Meerschweinchen und Ratten. Das Ergebnis überrascht nicht, wenn man das Fische-Sterben vor Augen hat : in der Umgebung des Kunststoffes spielte sich eine starke, entzündliche Reaktion ab. Es kam zu Granulationsgeweben mit sog. Fremdkörper-Riesenzellen. Nach 1,5 Jahren Implantationszeit wurden Sarkome beobachtet (nach R. Lefaux, 1966). Allergische Hautreaktionen, hervorgerufen durch die diversen Zusatzstoffe (Hexamethylentetramin, Guanidine, Brenzkatechin ?) , sind jedem Operateur bekannt. Nur wenige Extraktivstoffe dürften den Franklin-Handschuh verlassen. Er schnitt am besten von den OP-Handschuhen ab. Die Frage bleibt offen, ob der Fischtest, der ja ursprünglich zur Prüfung von Behältermaterial für Infusionslösungen entwickelt wurde, hier uneingeschränkte Gültigkeit besitzt. Kautschuk ist zwar ein Hochpolymer, doch auch ein Elastomer. Doch ohne Zweifel läßt der Fischtest einen Vergleich der hier getesteten Polymere untereinander zu. Warum soll andererseits der Kautschuk anderen Testbelastungen ausgesetzt werden als Polypropylen oder Polyäthylen, die nachweislich keine tödlichen Extraktivstoffe besaßen ?

Auf keinen Fall ist blinde Glaubwürdigkeit angezeigt bei Anpreisungen von seiten der Hersteller : z.B. " Wir .... versichern, daß sämtliche Erzeugnisse auf ihre Verträglichkeit hin in langwierigen Versuchen .... geprüft werden, so daß keinerlei

Bedenken hinsichtlich der Verträglichkeit bestehen". Soweit aus einem Brief mit Mitteilung über den Latex-Schlauch (TF 1 : 22) und den Rüsch-Gold Ballonkatheter (TF 1 : 14). Zusammenfassend läßt sich sagen, es gibt nur wenige Kautschukprodukte, die einigermaßen verträglich erscheinen (Franklin-OP-Handschuh, Magill-Endotrachealtubus).

7.1.6. Nahtmaterial

Von dem Nahtmaterial ist das Dexon und das Mersilene zu den Hochpolymeren zu rechnen. Es besteht aus Polyglykolsäure, einem Esterpolymer aus Hydroxyessigsäure , bzw. aus Äthylenglycol und Dimethylterephthalat.
In der Literatur liegen noch keine vergleichenden Aussagen über biologische Teste bezüglich der Verträglichkeit vor. Dexon soll sich aber durch vorzügliche Gewebsverträglichkeit auszeichnen. Es löst sich hydrolytisch im Gewebe auf und ruft keine Gewebsirritation hervor (17). Im Fischtest wird die Verträglichkeit bestätigt, insofern, als keine Extraktivstoffe den Kunststoff verließen. Für Mersilene (ein Polyester) gilt das gleiche Ergebnis (TF 1 : 0). Während beim Dexon und Mersilene die Gültigkeit des Fischtestes außer Zweifel steht, da es sich um Kunststoffe handelt, besteht vielleicht bei Catgut plain und Catgut chromic nicht dieselbe Aussagekraft. Dieses Nahtmaterial (Collagen) wird aus Tierdärmen gewonnen, aber noch einer nachfolgenden Verarbeitung unterzogen. Der mit Chrom behandelte Katzendarm zeigte im Wasser keine abspaltenden Veränderungen, TF 1 : 0, wobei nicht ausgeschlossen ist, daß ein enzymatischer Abbau im Gewebe nicht doch zu sich freisetzenden Substanzen mit unerwünschter Gewebereaktion führt. Thermischer Belastung im wäßrigen Milieu hält er auf jeden Fall stand. Nicht so der " reine Katzendarm " (plain catgut). Der TF 1 : 5 läßt deutlich werden, daß unter Belastung tödliche Austrittsstoffe austraten. Auch auf das Gewebe dürften diese ihre Wirkung ausüben. Schaumentwicklung bei der Durchlüftung der Testaquarien und leichte Trübung des Wassers läßt sich mit dem Eiweißgehalt erklären ; eine Beobachtung, die auch bei Catgut chromic gemacht wurde.
Der Leinenzwirn, der aus der Flachsfaser hergestellt wird, brachte gar einen TF 1 : 10 ans Tageslicht. Bedenkt man, daß dieser Faden auch intracorporal angewendet

[illegible]

[illegible]

[illegible]

Bei einer vergleichenden Untersuchung über Gefäßprothesen aus Teflon, Orlon, Dacron stellte J.H. Harrison (12) fest, daß Transplantate aus Teflon am wenigsten zu Gewebsreaktionen führten. Ein von J.A. Zapp durchgeführter Fütterungsversuch an Ratten, der aus einer Nahrung zu 25 % von Teflon bestand, ließ keinen Zweifel an der Verträglichkeit im Magen-Darm-Bereich aufkommen. Während bei einer Versuchsimplantationsreihe von Usher und Wallace Teflon nur leichte, oberflächliche Reizungen verursachte, fand man bei Dacron und Orlon eine deutlichere Entzündungsreaktion mit einigen Fremdkörper-Riesenzellen und feinen Adhäsionen (12). Doch im Fischtest zeigten sich keine Unterschiede zwischen Teflon und Dacron. Die Extraktion von giftigen Stoffen unterblieb gleichermaßen unter der 30-minütigen Erhitzung. Man kann Teflon ausgezeichnete Blut- und Gewebeverträglichkeit zugestehen (17). Gefäßprothesen müssen eine Inertheit ja nicht nur gegen das umgebende Gewebe aufweisen, sondern in ganz besonderem Maße gegen das Blut. Da diese Produkte sehr flüssigkeitsabweisend sind und hohe Beständigkeit sogar gegen Säuren und Laugen zeigen, wird eine Intoxikation in das Blut hinein kaum möglich sein. Die Gefahr der Thrombosierung ist ein anderes Problem, worüber mit dem Fischtest keine Aussage gemacht werden kann.

7.1.8. Epoxyharze

Kurzcharakteristik

Die Epoxyharze, auch Aethoxylinharze genannt, entstehen aus der Kondensierung von Epichlorhydrin-Glycerin mit Diphenolen. Die entstehenden Polymere sind je nach dem Polymerisationsgrad flüssig, breiig oder fest. Durch Säureanhydride, Polyamide, Phenolharze, Aminoplasten, Isocyanate, Polyamine und Fettsäuren werden sie erst zu wärmehärtenden Kunstharzen. Sie besitzen eine große chemische Widerstandsfähigkeit. Ihr gutes Adhäsionsvermögen läßt sie Verwendung finden als Gußharze und als verbindendes Element beim Zusammenfügen von Metallen in der Elektrotechnik (12). Die Handelsnamen sind Epon und Araldit. Strahlensterilisierbarkeit wird angegeben.

Besprechung

Die Schrittmacher Biotronik IRP - 3 und Atricor sind ausgegossen mit sog. Epoxyharzen. Die Kontaktfläche des Biotronik IRP - 3 besteht gänzlich aus diesem Harz, die des

Atricor ist an der Hinterseite mit einer Metallplatte versehen. Ersteren zerkleinerte ich mit Hilfe einer Säge, letzteren ließ ich im ganzen. Es handelt sich um gebrauchte, wieder explantierte Artikel. Das Fischtestergebnis fiel bei beiden - wie überhaupt in Übereinstimmung mit allen Pacemakern - gleich aus : die Fische zeigten nicht den geringsten Anhaltspunkt für eine Intoxikation. Jedoch gibt Bär in seiner Aufzählung der Kunststoffe, die Hautveränderungen auf allergischer Basis bewirkt haben, auch die Epoxyharze an. Verantwortlich dafür ist das Rohmaterial und vor allem die Aminhärtungsstoffe nebst anderen Hilfsstoffen (5). Mein Testergebnis kann dies aber nicht bestätigen. Zu feinstem Pulver verarbeiteter Kunststoff aus vollständig polykondensierten Epoxyharzen wurde in erhöhter Dosis an Mäuse verfüttert, was aber (erwartungsgemäß) keine Erscheinungen hinterließ. Mit besonderer Betonung der Schadlosigkeit auf innere Organe hat C.H. Hine eine ähnliche Untersuchung 1958 durchgeführt (12). Ganz in Ergänzung dazu steht das Fischtestergebnis. Aus den sehr harten, durchsichtigen Polymeren drangen keine nachweisbaren Extraktivstoffe in das umgebende Wasser.
Wenn es zu Reaktionen des Körpers auf das Implantat kommt, so müssen nicht giftige Austrittsstoffe dafür verantwortlich sein. Jeder Fremdkörper kann den Organismus dazu veranlassen, eine Gegenreaktion einzuleiten. Sog. Fremdkörpergranulome sind die Folge. Gewebereaktionen in Form von einfachen Kapselbildungen (Ablagerung einer Fibrinschicht - Durchwachsung von Fibroblasten - Faserkapsel) oder starke Entzündungen können vorkommen. Auch kann es natürlich zu Reaktionen auf Grund des Sterilisationsmittels Äthylenoxid kommen, was dann nicht fälschlich dem Kunststoff angelastet werden darf.

7.1.9. Artikel ohne Zuordnung zu einem Kunststoffgrundmaterial

3 Erzeugnisse konnten nicht einer der aufgeführten Gruppe zugeordnet werden, da auf den Verpackungen kein Hinweis auf Herstellungsmaterial vorhanden war und auf Anfrage mit oder ohne Berufung auf das Fabrikationsgeheimnis geschwiegen wurde. Allein das Testergebnis ist aber auch schon aussagekräftig.
Der Blutoxygenator Temptrol der Firma BENTLEY, von dem 3 Exemplare getestet wurden, besteht mit Sicherheit aus verschiedenen Materialien. Erfreulich ist die Übereinstimmung in der Verträglichkeit des durchsichtigen Plastikgehäuses und dem Plastiknetz. Gerade bei den Objekten mit breiter Berührungsfläche des Blutes muß ein Höchstmaß

an Sicherheit garantiert sein. Daß ein TF 1 : 1 des " leinenartigen " kleinen Säckchens im Temptrol-Oxygenator sich herausstellte, ist keineswegs zufriedenstellend. Die i.v.-Kanüle Medicut aus hartem, durchsichtigem Kunststoff und der Blutfilter, PALL,auch aus hartem, aber undurchsichtigem Material, runden das Bild der biologisch verträglichen Kunststoffe ab (TF 1 : 0).

7.2. Zusammenfassende Beurteilung der einzelnen Kunststoffe

Auch wenn die Kunststoffe chemisch gesehen ausgesprochen indifferent sind, haben doch verschiedenartige Untersuchungen gezeigt, daß eine unterschiedliche Reaktion des Organismus (der Fische und des Menschen) stattfindet. Gelangen die extrahierbaren Austrittsstoffe in den Magen-Darm-Kanal, so wurden bei keinem Kunststoff Beeinträchtigungen des Organismus beobachtet. Die natürliche Resorptionsschranke konnte nicht überwunden werden. Gelangen sie jedoch auf die Haut oder als Implantate in den Körper oder gar in die Blutbahn, so muß mit unkontrollierbaren, erheblichen Schädigungen gerechnet werden. Es wurden Testartikel untersucht, die in eben dieser Weise mit dem menschlichen Organismus in Berührung kommen.

Das Polypropylen und Polyäthylen erwiesen sich dabei im Sinne der Verträglichkeit dem PVC (Weich-PVC) als weit überlegen. Die Toxizitätsfaktoren 1 : 0 ! und 1 : 1, 1 : 2 bzw. 1 : 5 stehen sich gegenüber. Zumal auch PVC-Erzeugnisse mit TF 1 : 0 auftraten, wäre doch zu verlangen, daß alle PVC-Artikel aus jenen Basisstoffen hergestellt würden, die eine Verträglichkeit garantieren. Vergleichende Betrachtung einiger Untersuchungen des PVC, Polypropylen und Polyäthylen läßt erkennen, daß die Problematik zweifellos mit den Weichmachern untrennbar verbunden ist.

Epoxyharze, Dacron, Teflon und Silikonkautschuk sind Kunststoffe, die in der Zusammensetzung, wie sie in den geprüften Artikeln vorkamen, keine Schwierigkeiten hinsichtlich der Extraktivstoffe bzw. der Verträglichkeit bieten. Der eindeutige TF 1 : 0 spricht eine deutliche Sprache. Dies ist nicht so beim Naturkautschuk und Latex. Beschriebene autoallergische Reaktionen und Zellwucherungen nach Implan-

tationen sowie die positiven Fischtestergebnisse (TF bis 1 : 22) sagen aus, daß bei einem Vergleich mit Silikonkautschuk die Vorteile unbestritten diesem gehören. Bei der Berührung einzelner Artikel mit den Schleimhäuten (Katheter, Sonden, Tuben), mag zwar die toxische Einwirkung herabgesetzt sein, infolge des natürlichen Schutzmechanismus, doch vollkommen auszuschließen ist sie auf keinen Fall.

Die Polyglykolsäure als Nahtmaterial und Mersilene (eine Kunstfaser) ließen keinen Grund zur Beanstandung zu.

Generell muß von allen Kunststoffen gefordert werden, die in der Medizin Verwendung finden, daß sie keinen schädigenden Einfluß auf den menschlichen Organismus ausüben. Der Fischtest erscheint geeignet, um toxische Einflüsse auf Lebewesen nachzuweisen. Wir fanden atoxische Kunststoffe aus Polypropylen, Polyäthylen, Silikonkautschuk, der Epoxyharze, Dacron, Teflon und Polyglykolsäure. Kunststoffe des weit verbreiteten Hochpolymeren PVC, Latex und Kautschuk bedürfen weiterer Verbesserungen für humanen Gebrauch. Nur wenn diese vermeidbaren Risiken der Extraktivität von Zusatzstoffen vermindert sind, ist eine bedingungslose Anwendung im Rahmen der Medizin zu befürworten.

Auf Grund einer direkten Befragung bei den Herstellerfirmen über die Zusammensetzung der für den medizinischen Gebrauch angebotenen Kunststoffe war es nicht möglich, einen eindeutigen Hinweis auf die Schädlichkeit spezieller Grund- oder Zusatzstoffe zu finden. Voraussetzung für eine Weiteruntersuchung über die Toxizität bzw. biologische Verträglichkeit von Kunststoffen ist die exakte Kenntnis der Inhaltsstoffe. Zum heutigen Zeitpunkt erklärt sich aber aus verschiedenen Gründen kaum eine Firma bereit, eine exakte Deklaration abzugeben. Es sollte deshalb vom Gesetzgeber eine Deklarationspflicht für Kunststoffe, einschließlich biologischer Prüfungen der Kunststoffe, erlassen werden.

8. Zusammenfassung

In einer umfangreichen Untersuchung wurden 52 Kunststoffartikel auf ihre biologische Verträglichkeit hin geprüft. Die Testmethode war der sogenannte Fischtest. Durch ihn wird eine quantitative Aussage über die Toxizität einer bestimmten Verdünnung eines thermisch belasteten wäßrigen Kunststoffextraktes gegenüber einer definierten Fischspezies möglich.
Nach der Rechtfertigung der Themastellung folgen die gesetzlichen Bestimmungen über Kunststoffherstellung bzw. -Verwendung und -Prüfung in Deutschland und der Schweiz. Die gruppierten Kunststoffartikel werden mit den genauen Testergebnissen, dem Beginn der Giftwirkung und der Todeszeit der Fische zusammengestellt. Um ein besseres Verständnis für die Kunststoffproblematik zu gewinnen, wurden diese Ergebnisse durch einige dazugehörige allgemeine Aussagen über die Kunststoffe (Herstellung, Weichmacher etc.) ergänzt und mit anderen Untersuchungen verglichen.

Eine eindeutige gesetzgeberische Regelung, die in der Bundesrepublik fehlt, über die Prüfung der biologischen Verträglichkeit von Kunststoffen und die genaue Deklaration der Grund- und Inhaltsstoffe ist die Voraussetzung, um weiterhin schadlose Kunststoffe in der Medizin anzuwenden.

9. Literatur

1.) Klingler, K., " Natriumnitrat, ein langsamwirkendes Fischgift " , Schweiz. Z. Hydrol. 14 : 565 (1957)

2.) Roggen, G., Bertschmann M., Berchtold , H., Mühlemann, H., " A contribution to the comperativ chemical and biological assay procedures for plastic containers used for blood preservation ", Vox. sang. 9 : 546 (1964)

3.) Mühlemann, H., " Eignung und Prüfung von Kunststoffen in der Pharmazie ", Arbeitsgemeinsch. pharm. Verfahrenstechnik APV Mainz 4 : 158 (1963)

4.) Mühlemann, H., " Prüfung von Kunststoffbehältern für Infusions- und Injektionslösungen ", Schweiz. Apoth. Ztg. 99 : 239 (1961)

5.) Bär, F., " Gesundheitliche Fragen bei der Verwendung von Kunststoffen in der Medizin und im Rahmen des Lebensmittelgesetzes ", Arzn.M.Forschung 11 : 8 (1961)

6.) Braun, B., Kümmell, H.-J., " Über die Verwendungsmöglichkeit von Kunststoffbehältern zur Aufbewahrung von Blut und Infusionslösungen ", Dtch. Apoth. Ztg. 103 : 467 (1963)

7.) Partilla, T., " Kunststoffe als Verpackungsmaterial für Pharmazeutika ", Österr. Apoth. Ztg. 21 : 583 (1967)

8.) Autian, J., " Toxicity, untoward reactions and related considerations in the medical use of plastics ", J. Pharm. Scienc. 53 : 1289 (1964)

9.) Autian, J., " Plastics - uses and problems in pharmacy and medicine ", Am. J. Hosp. Pharm. 18 : 329 (1961)

10.) Guess, W.L., Autian, J.,"Biological testing of plastics to be used in medical practice ", Am. J. Hosp. Pharm. 21 : 261 (1964).

11.) Körber, G., " Neue Möglichkeiten durch die sterilisierfähige Folienverpackung in der Apotheke ", Dtch. Apoth. Ztg. 104 : 393 (1964)

12.) Lefaux, R., " Chemie und Toxikologie der Kunststoffe ", Krausskopf-Verlag, Mainz (1966)

13.) Beal, H.M., et alii, " Pharmaceuticals stored in plastic containers ", J. Pharm. Scienc. 56 : 1310 (1967)

14.) Soos, E., " Über die Beurteilung von Kunststoffen vom Standpunkt eines Arzneibuches aus ", Oesterr. Apoth. Ztg. 38 : 566 (1962)

15.) Braun, B., Fendt, K.-H., Kümmell, H.-J., " Die Verwendung von Kunststoffen als Verpackungsmaterial in der medizinisch-pharmazeutischen Praxis ", Dtch. Apoth. Ztg. 101 : 1011 (1961)

16.)Flück, H., " Permeabilität und Sorption von Plastikbehältern ", Dtch. Apoth. Ztg. 107 : 69 (1967)

17.)Schnell, J., Bühler, W., Kirsch, U., " Kunststoffe in der Medizin ", Melsunger Med. Mitteilungen 45 : 185 (1971)

18.) Bergner , K.G., Deutsche Lebensmittelrundschau 58 : 140 (1962)

19.) Holzegel, K.,"Erfahrungen mit Triflex-Handschuhen ". Münch. Med. Wschr. 8 : 355 (1972)

Für die freundliche Unterstützung bei der Anfertigung meiner Doktorarbeit danke ich ganz herzlich Herrn Prof. Dr. H. Dittrich und seiner Sekretärin Frau M. Kärcher

Lebenslauf

Am 27.3.1949 wurde ich, Martin Paul Kobilke, als dritter Sohn des Pfarrers Herbert Kobilke und seiner Ehefrau Margot Kobilke, geb. Mußbach, in Bayreuth geboren. 1954 zogen meine Eltern von Warmensteinach, Kr. Bayreuth, nach Nürnberg, wo ich vier Jahre die Volksschule Preißlerstraße besuchte. Danach ging ich bis zur 8. Klasse in das humanistische Neue Gymnasium Nürnberg. 1962 zogen wir nach München. Hier besuchte ich das humanistische Ludwigsgymnasium von der 8. bis zur 13. Klasse. Am 23. Juli 1968 schloß ich die Schule mit der Reifeprüfung ab. Anfang November desselben Jahres immatrikulierte ich mich an der Universität Erlangen-Nürnberg im Studienfach Medizin. Am 9. März 1971 legte ich die ärztliche Vorprüfung ab.

Ich habe drei Brüder, von denen zwei Theologen sind und der dritte Musik studiert. In Nürnberg und München lernte ich neun Jahre am Städtischen Konservatorium das Violinspiel. Mein Interesse gilt neben der Medizin unter anderem der Musik und dem Sport.